

# **Filozofická fakulta Univerzity Palackého**

*Odborný překlad lékařského textu o Alzheimerově  
chorobě a komentář  
(bakalářská práce)*

*Rok 2011/2012*

*Autor: Petra Pachovská*

# **Filozofická fakulta Univerzity Palackého**

Katedra anglistiky a amerikanistiky

Odborný překlad lékařského textu o Alzheimerově chorobě a komentář  
Translation and commentary: Medical text about Alzheimer's disease

(bakalářská práce)

Autor: Petra Pachovská, ATP (angličtina se zaměřením na komunitní  
tlumočení a překlad)

Vedoucí práce: PhDr. Bronislava Grygová, Ph.D.

Olomouc 2011/2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a uvedla úplný seznam citované a použité literatury.

V Olomouci dne:

Podpis:

## Poděkování

Děkuji PhDr. Bronislavě Grygové, Ph.D. za velkou trpělivost a vstřícný přístup, za odborné vedení a cenné rady, které mi poskytovala během psaní této práce. Velký dík patří MUDr. Jarmile Rakusové za její odborné konzultace a také za distribuci dotazníků svým kolegům, kterým tímto děkuji, že si při svém pracovním vytížení našli čas na jejich vyplnění. Za podnět k napsání práce na toto téma, za zprostředkování zdrojového textu i za distribuci dotazníků mezi další zdravotnické pracovníky děkuji zdravotní sestře Martě Pachovské.

# Obsah

Obsah.....	5
Seznam zkratk a vysvětlivek .....	6
Úvod .....	7
1. Překlad.....	9
2. Komentář .....	35
2.1. Charakteristika stylu .....	35
2.1.1. Zařazení textu z hlediska stylu.....	36
2.2. Terminologie .....	38
2.2.1. Jednoznačnost termínů.....	38
2.2.2. Slova s latinským a řeckým základem.....	39
2.2.3. Etymologie termínů ze dvou výše uvedených ukázek textu.....	41
2.2.4. Substituce termínů .....	43
2.3. Typologické rozdíly mezi angličtinou a češtinou.....	45
2.3.1. Analytičnost versus syntetičnost.....	45
2.4. Syntax .....	47
2.4.1. Jmenné řetězce .....	48
2.4.2. Slovosled.....	50
2.5. Polemika o překladu odborných textů .....	53
Závěr.....	55
Přílohy .....	57
Zdrojový text překladu .....	57
Glosář .....	83
Zkratky .....	83
Terminologie .....	85
Dotazníky .....	93
Odpovědi respondentů.....	94
Shrnutí dotazníků.....	115
Summary.....	117
Bibliografie.....	118
Anotace.....	120

## Seznam zkratk a vysvětlivek<sup>1</sup>

atp.	a tak podobně
VT	výchozí text
CT	cílový text
VJ	výchozí jazyk
CJ	cílový jazyk

Poznámkový aparát:

Poznámky jsou psané pod čarou přímo v textu.

---

<sup>1</sup> Jsou zde uvedeny pouze zkratky, které byly použity v komentáři. Zkratky, které se objevují v originálním textu o biomarkerech a jeho překladu, jsou vysvětleny v rámci toho textu (překladu) a dále jsou vypsány v glosáři, který je součástí této práce jako příloha.

## Úvod

Tématem této bakalářské práce je odborný překlad lékařského textu s komentářem. Překládaným textem je příspěvek *Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease*<sup>2</sup> (Biologické markery pro včasnou detekci a farmakologickou léčbu Alzheimerovy choroby) z odborného lékařského periodika *Dialogues in Clinical Neuroscience*, které vychází čtvrtletně a je také dostupný online.

Podnětem k napsání této práce byla skutečnost, že jsem od zdravotnických pracovníků obdržela několik odborných lékařských publikací (mezi nimi i jeden výtisk *Dialogues in Clinical Neuroscience*) s odůvodněním, že jelikož se jedná o anglicky psanou literaturu, nemají pro ně publikace význam.

Hlavní část práce obsahuje překlad a komentář. Na úvod komentáře je text analyzován z hlediska funkčních stylů, stylového zařazení textu. Dále se komentář věnuje převážně lexikální rovině textu, do jaké míry je v českém i anglickém textu patrný vliv latiny a řečtiny (vliv, který lze v odborných lékařských textech očekávat), jestli vystačí pouhé překódování termínů, slovníkové protějšky, ekvivalenty. Dochází také ke srovnávání angličtiny a češtiny (angličtina jakožto jazyk analytický, kde převažují nominální řetězce).

Rovina syntaxe je v komentáři založena hlavně na porovnávání rozdílů mezi angličtinou a češtinou. Zaměřuje se na rozdíly, které se týkají slovosledu, funkční větné perspektivy, postavení tématu a rématu.

V rámci komentáře poukazuji na některé překladatelské problémy, kterým překladatel odborných lékařských textů musí čelit. Jedná se například o nutnost konzultovat některé pojmy s odborníkem, o všeobecnou debatu o (ne)náročnosti odborných textů, kdy se většina (nejen laické veřejnosti) domnívá, že odborný překlad spočívá v pouhé substituci odborných termínů. Závěr komentáře se zabývá polemikou v odborném

---

<sup>2</sup> HAMPEL, MD, MA, MSC, Harald, Karl BROICH, MD, Yvonne HOESSLER, MA a Johannes PANTEL, MD, PHD. *Dialogues in clinical neuroscience: Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*. France, 2009, Vol. 11, No. 2. ISSN 1294-8322. Dostupné z: <http://www.dialogues-cns.com/publication/dialoguesclinneurosci-11-141-xml/>

překladu, která se týká všeobecného názoru na náročnost překladu odborných textů a vzdělání překladatelů.

Přílohy této práce tvoří výchozí anglický text a glosář termínů použitých v tomto textu. Jako součást této práce jsem formou dotazníků provedla průzkum mezi odbornou lékařskou veřejností z nejrůznějších oborů. Pomocí dotazníků jsem chtěla zjistit, jaké je všeobecné povědomí, názor a zkušenosti s překlady lékařských textů mezi odbornou lékařskou veřejností. Jednotlivé dotazníky a jejich shrnutí je zařazeno jako příloha této práce.

I kdyby se lékaři naučili anglický (nebo jiný cizí) jazyk, jejich vlastní odborná práce je sama o sobě velmi psychicky i fyzicky náročná, lze proto předpokládat, že zvolí raději kvalitní český překlad? Ať už z důvodu možné chybné interpretace textu způsobené nedostatečnou lingvistickou přípravou, nebo z důvodu pouhé časové úspory (český text přečtou rychleji než text cizí).

V závěru je shrnutí zásadních postřehů o problémech při překládání lékařských textů (vyplývá z komentáře) a krátká úvaha o tom, jakou roli hraje lingvistické a odborné vzdělání překladatele a jak důležitá je konzultace s odborníky daného oboru.



# 1. Překlad

## ***Biologické markery pro včasnou detekci a farmakologickou léčbu Alzheimerovy choroby***

Zavedení biologických markerů v rámci klinické léčby Alzheimerovy choroby (ACh) zlepší nejen diagnostiku týkající se včasné detekce neuropatologie se základním molekulárním mechanismem, ale poskytne také nástroj pro stanovení objektivních výhod léčby. V této zprávě jsme určili několik neurochemických a neurozobrazovacích technik in vivo, které mohou spolehlivě stanovit vlastnosti fyziologie, patologie, chemie a neuroanatomie ACh, a ze kterých se mohou stát důležité biomarkery pro proces včasné diagnostiky i pro sledování účinků léků modifikujících onemocnění. Zdá se, že tyto neurobiologické vlastnosti úzce souvisí s patofyziologickými, neuropatologickými a klinickými projevy, jako je hyperfosforylace proteinu tau, metabolismus amyloidu beta, peroxidace lipidů, vzorec a poměr atrofie, ztráta neuronové integrity, funkčního a kognitivního poklesu i riziko budoucího poklesu. Dále se v této zprávě hovoří o důležité úloze biomarkerů ve vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu a s tím související regulační proces.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, Výzkumný projekt o Alzheimerově chorobě ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), biomarker, vývoj léčiv, modifikace onemocnění, diagnostika

Vybrané zkratky:

ACh - Alzheimerova choroba

MCI - mírná kognitivní porucha

MRI - magnetická rezonance

MRS - magnetická rezonanční spektroskopie

PET - pozitronová emisní tomografie

Klinický výzkum se v současné době zabývá velkým a stále narůstajícím počtem nových složek léčby zaměřených na „modifikaci“ Alzheimerovy choroby (ACh) (tabulka I). Nicméně tyto inovativní léčebné postupy vyžadují širokou paletu nových biomarkerů s různými úlohami a funkcemi, aby se zajistila objektivita a účinnost ve vývoji léků a také zahájení a sledování léčby u pacientů. Podle toho budou nové směrnice regulačních úřadů, jako jsou FDA a EMEA, pravděpodobně doporučovat důkladnou validaci potencionálních biologických i zobrazovacích markerů jakožto primárních hraničních bodů v nadcházejících fázích II a III léčebných výzkumů sloučenin, u kterých se předpokládá schopnost modifikovat onemocnění. V tomto případě by ideální biomarker sloužil minimálně dvěma účelům.

Za prvé by umožnil včasnou diagnózu, která zároveň souvisí i s včasnou detekcí patofyziologie. To je obzvláště důležité pro „modifikaci onemocnění“ a včasnou intervenci za stavu, který se vyvíjí během 5 až 8 let před uvědoměním si ztráty kognitivních funkcí.

Za druhé by takový biomarker umožnil zhodnotit objektivní přínos léčby tak, aby se mohl režim léčby upravit podle pacientovy reakce. Tyto biomarkery mohou sloužit také jako objektivní hraniční body pro klinické výzkumy, které hodnotí účinnost nových složek léčby.

V organizacích zabývajících se ACh v USA, Japonsku, Austrálii a Evropě (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, tj. US-ADNI a EADNI) probíhají rozsáhlé řízené multicentrické studie biomarkerů s cílem systematicky vyvíjet a validovat hlavní vhodné potencionální biomarkery pro oblasti výzkumu, jakými jsou neurochemie a strukturální a funkční zobrazování.

Doposud zkoumalo potencionální biomarkery pro ACh velké množství monocentrických studií a velký počet více méně řízených multicentrických studií. Potencionální diagnostické biomarkery se měří proti kritériím, která byla stanovena odborníky. Tyto pokyny určují, že biomarker by měl odpovídat neuropatologickým znakům ACh a měl by být validován u pacientů s neuropatologickou diagnózou. Citlivost „ideálního“ biomarkeru, který dokáže detekovat ACh, by měla být nejméně 85 %. Jeho

přesnost při rozlišování mezi skupinou pacientů s ACh a kontrolní skupinou stejného věku a skupinou pacientů s odlišnými formami demence by měla

	Studie	Sledování	Primární výsledky	Hodnocení	Další výsledky
<b>γ-secretáza inhibitor/modulátor</b>	LY-450139	21 měsíců	Bezpečnost, snášenlivost;	Techniky pro skenování mozku	Určení hladiny peptidů v krvi a
	(Eli Lilly, Fáze III) <sup>a,c,e</sup>		Poměr kognitivního a Funkčního poklesu při ACh v průběhu času	(FDG-PET, vMRI, AV-45 PET); Biochemická měření; ADAS-Cog, CDR, MMSE; NPI; QoL-AD; RUD-Lite; EQ-5D Proxy	mozkomíšním moku, které může souviset s ACh, hodnocení změn myšlení a paměti; zhodnocení změn v každodenních činnostech; určení hladiny Léčiv dané studie v krvi a CSF
	NIC5-15 (Humanetics, Fáze II) <sup>a</sup>	7 týdnů	Farmakokinetika; bezpečnost	Farmakokinetická analýza; zhodnocení bezpečnosti včetně životních funkcí; vyšetření, seznam symptomů; úplný krevní obraz; chemie séra; rozbor moči; elektrokardiogram; ADAS-Cog	Globální klinické vnímání změn (ADCS-CGIC); test mentálního stavu (MMSE); každodenní činnosti (ADCS-ADL); neuropsychiatrický soupis; insulinová citlivost a sekrece; biomarkery; určení genotypu ApoE
	GSI-953 (begacestat) (Wyeth, Fáze I) <sup>a</sup>	10 měsíců	Bezpečnost	Biomarkery amyloidu beta 40 a 42 v CSF	Farmakodynamika a farmakokinetika
	GSI-136 (Wyeth, Fáze I) <sup>a</sup>	6 měsíců	Bezpečnost, snášenlivost		Farmakokinetika určená podle koncentrace GSI-136 v krvi a v moči; farmakodynamika určená podle hladin vybraných biomarkerů v krvi a administrace vizuální analogové stupnice pro měření uklidňujících účinků
<b>Imunoterapie (Aktivní)</b>	ACC-001 (Élan/Wyeth, Fáze III) <sup>a,e</sup>	24 měsíců	Bezpečnost, snášenlivost	Kognitivní a funkční měření	Imunogenetika každé dávky hladina ACC-001 s nebo bez QS-21 u osob s mírným až Středním stádiem ACh
	CAD-106 (Novartis/Cytos, Fáze II) <sup>a</sup>	52 týdnů	Hodnocení snášenlivosti a bezpečnosti; titry protilátek	Fyzické/neurologické vyšetření; EKG; známky vitality; standardní a zvláštní hodnocení imunologické laboratoře; MRI; EEG; AE/SAE monitorování; IgM a titry IgM proti amyloidnímu a nosnému proteinu	Imunitní odpověď; kognitivní a funkční zhodnocení
	V950 (Merck, Fáze I) <sup>a</sup>	4 roky	Všeobecná bezpečnost a snášenlivost		Imunogenicita
	Affitope AD01 (Affiris, Fáze I) <sup>a,g</sup>	12 měsíců	Snášenlivost		Imunologická a klinická účinnost (hodnocena výzkumným způsobem)
	Affitope AD02 (Affiris, Fáze I) <sup>a,g</sup>	12 měsíců	Snášenlivost		Imunologická a klinická účinnost (hodnocena výzkumným způsobem)

**Tabulka I.** Potencionální činitelé, kteří modifikují onemocnění a zaměřují se na amyloidy – ve vývoji.

Zdroje: a, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); b, [www.neurochem.com](http://www.neurochem.com); c, [www.lilly.com](http://www.lilly.com); d, [www.cornell.edu](http://www.cornell.edu); e, [www.phrma.org](http://www.phrma.org); f, [www.regentherapeutics.com](http://www.regentherapeutics.com); g, [www.affiris.com](http://www.affiris.com)

	Studie	Sledování	Primární výsledky	Hodnocení	Další výsledky
	PF-04494700 (Pfizer, Fáze I) <sup>a</sup>	18 měsíců	Účinnost; bezpečnost a snášenlivost	Nepříznivé účinky; životní Funkce, vyšetření; neuro vyš.; 12ti-svodové EKG; laboratorní testy (hematologie, krevní obraz, rozbor moči); MRI	Účinky PF 04494700 na potencionální biomarkery RAGE inhibice a zobrazování amyloidu (AV-45, F18 PET); možná reakce na dávku PF 04494700; Farmakokinetika A farmakodynamika
Imuno- terapie (pasivní)	NIC5-15 AAB-001 (bapineuzumab) (Élan/Wyeth, Fáze II) <sup>a</sup>	24 měsíců	Zhodnocení bezpečnosti	Živ. funkce; váha; Klinické laboratorní testy; elektrokardiogram [EKG]; magnetické rezonance mozku [MRI]; fyzické a neurologické vyšetření; zhodnocení místa infuze	Hladina léku dané studie v krvi; kognitivní a funkční zhodnocení
	Gammagard (IvIG (Baxter/Cornell Fáze III) <sup>a,d</sup>	18 měsíců	Kognice a globální funkce	ADAS-Cog; ADCS-CGIC; 3MS; ADCS-ADL; NPI; GDS; QOL; ADCS; farmakoekonomické zhodnocení; anti-amyloidní titry protilátek plazmy a CSF; hladiny plazmy a CSF beta amyloidu; užití FDG cerebrální glukózy; rozložení PIB cerebr. amyloidu (PET); PK11195 mikroglální aktivace (PET); frekvence a závažnost nepříznivých účinků	Každodenní činnosti chování a kvalita života
	LY-2062430 (solanezuma) Eli Lilly, Fáze II) <sup>a</sup>	6 měsíců	Nepříznivé účinky		Určit farmakokinetiku plazmy u LY2062430; zhodnotit; farmakokinetiku / / farmakodynamiku vztahů mezi koncentracemi LY2062430 a koncentrací peptidů amyloidů beta v plazmě; zhodnotit změny v myšlení a paměti
	GSK933776A (GSK, Fáze I) <sup>a</sup>	52 týdnů	Bezpečnost; snášenlivost; imunogenicita	Fyzické a neurologické vyšetření; MRI mozku; kognitivní stav; laboratorní parametry; EKG; známky vitality	Farmakokinetické parametry; farmakodynamické účinky; účinek na biomarkery plazmy a CSF; titr a neutralizující aktivita protilátek
	R1450 (Roche, Fáze I) <sup>a</sup>	24 měsíců	Bezpečnost; snášenlivost; Farmakokinetika v plazmě farmakodynamika	AEs; laboratorní parametry; život. funkce	CSF biomarkery; parametry klinické účinnosti

Tabulka I. Pokračování

	Studie	Sledování	Primární výsledky	Hodnocení	Další výsledky
Agregační Inhibitor	Tramiprosat (3APS) (Neurochem, Fáze III) <sup>a,b</sup> (Pfizer, Fáze I) <sup>a</sup>	18 měsíců	Bezpečnost, účinnost a potenciál modifikovat onemocnění	ADAS-Cog.; CDR, MRI	Změny objemu mozku od základní linky podle měření MRI
	AZD103 (Élan/Transitio, Fáze II) <sup>a,e</sup>	18 měsíců	Bezpečnost a snášenlivost kognitivní a funkční měření		
	ColostrininTM (O-CLN) (ReGen Therapeutics, Fáze II) <sup>f</sup>	30 týdnů	Účinnost; snášenlivost	ADAS-Cog; CGIC; IADL; MMSE; Stupnice globálního zhoršení; Stupnice geriatrické deprese; ADAS-Non Cog; gradace celkové reakce pacienta	Kognice (paměť, řeč, uvažování); funkce (každodenní činnosti)

být nejméně 75 %. U klinicky diagnostikované populace nebude možné dosáhnout větší přesnosti u biomarkerů kvůli metodologickým důvodům, protože ani zlatý standard (klinická diagnostická kritéria) nemůže být zcela přesný. Totéž platí pro kontrolní skupinu stejné věkové kategorie, jelikož některé osoby mohou mít nezjištěné vznikající preklinické onemocnění ACh. Ve velkých skupinách tato skutečnost nevyhnutelně poznamená výsledky i toho nejlepšího mechanického biomarkeru.

Oproti včasné detekci patologie je aplikace biomarkerů pro zmapování účinnosti léčby stále v počátečním stadiu. Přehled současné literatury naznačuje, že účinky léčby se skutečně mohou projevit na úrovni biomarkeru. Nicméně, výsledky jsou stále neprůkazné. V několika případech vedly studie biomarkerů k neočekávaným výsledkům, které přinesly nové otázky. Odpovědi na tyto otázky nám v budoucnu pravděpodobně pomohou lépe porozumět patofyziologii ACh. Další studie hlavních kandidátů na biomarkery pravděpodobně ukáží, že některé předpokládané patomechanismy regulace a exprese markerů jsou více diferenciované a komplexní, než se v současnosti předpokládá.

Tato studie přináší přehled nejslibnějších zjištění o biomarkerech, které lze hodnotit in vivo. Zvláštní pozornost je věnována biomarkerům, které už byly hodnoceny v klinických vzorcích (například používání strukturálních a funkčních zobrazovacích metod nebo analýza

mozkomíšního moku a plazmy / séra). Na konci článku je také krátká diskuze o regulačním a průmyslovém hledisku této tematiky.

Biomarkery odvozené z neurovizuální

Strukturální magnetická rezonance

(morfometrie)

#### *Volumetrie hippocampu*

Magnetická rezonance (MRI) s vysokým rozlišením ukazuje strukturální změny v mozku *in vivo*. MRI může prokázat závažnou atrofii hippocampální formace, entorinálního kortexu a parahippokampálního gyru i v preklinickém stádiu ACh, a může předpovědět pozdější přerod v onemocnění ACh s přibližně 80% přesností. Ruční volumetrické metody jsou v současnosti zlatým standardem, podle kterého se určuje objem hippocampu, ovšem tyto metody jsou časově náročné. Volumetrie hippocampu je nejpřesněji stanovený strukturální biomarker pro ACh, zvláště pro včasnou diagnózu, a zdá se být vhodná i pro stratifikaci rizika ve skupinách s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v léčebných studiích. V současné době probíhají řízené multicentrické diagnostické studie metody ruční volumetrie hippocampu v rámci Dementia Network v Německu, aby se určilo, jestli bude tato metoda spolehlivá a přesná pro širší klinické použití. Nicméně tato metoda je stále časově náročná a vyžaduje mnoho manuální práce, a proto se s jejím využitím při rutinních diagnostických testech v nejbližší budoucnosti nepočítá.

Několik studií se zaměřilo na dočasnou míru změn atrofie hippocampu u pacientů s ACh. Míra atrofie za jeden rok se pohybovala mezi 3 % až 7 % ročně, zatímco maximální míra atrofie u kontrolní skupiny zdravých osob starších lidí činila 0,9 %. Objem hippocampu je proto hlavním potencialem markerem pro strukturální progresi ACh. Metoda volumetrie hippocampu se již používá jako sekundární hraniční bod v několika farmakologických studiích. Volumetrické markery možná budou schváleny regulačními úřady FDA nebo EMEA jako náhradní hraniční body

a proměnné primárního výsledku ve studích, zaměřených na léky, které údajně modifikují onemocnění.

Použití volumetrie hippocampu se může dále velmi rychle zlepšovat zavedením polo-automatizovaných a plně automatizovaných analytických postupů. Postupně dostáváme k dispozici automatizované metody, které dobře korelují s manuálním měřením a snižují čas měření z 2 hodin na 30 minut. Nicméně automatické protokoly volumetrie hippocampu u pacientů s ACh musí ještě projít komplexní validací.

#### *Volumetrie entorinálního kortexu*

Další velmi slibnou anatomickou strukturou pro včasnou diagnózu ACh je entorinální kortex, který je umístěn vedle hippocampu. Předpokládá se, že tato oblast je postižena neurodegenerativním procesem zejména v počátečním stádiu. Studie ukázaly, že volumetrie entorinálního kortexu pravděpodobně nemůže mít žádný další přínos u pacientů s již manifestující ACh. Nicméně v porovnání s volumetrií hippocampu může ve fázi MCI postupně zlepšit přesnost prognózy o několik procent. Mělo by se vzít v úvahu, že volumetrie entorinálního kortexu je daleko pracnější než volumetrie hippocampu, a že pro tuto strukturu zatím nejsou k dispozici žádné automatizované postupy. Zatím nemáme dost údajů, abychom určili, jestli má objem entorinálního kortexu skutečně nějakou další výhodu oproti objemu hippocampu jakožto zástupného hraničního bodu pro zhodnocení účinnosti dané léčby.

#### *Automatizované neuro-zobrazovací metody řízené daty*

Protože první volumetrické metody byly poněkud pracné, vyvinuly se v posledních letech různé automatizované metody, které ukazují změny v mozkové struktuře a morfologii u pacientů s ACh daleko efektivněji, a v některých případech se používají přístupy nezávislé na hypotéze a hodnocení. Automatizované měření celého objemu mozku v průběhu času je jedna z nejlépe stanovených metod, která se už používá jako druhotný hraniční bod při klinických léčebných studiích. Tato metoda ukázala míru atrofie přibližně 2,5 % redukce celého mozku u pacientů s ACh během jednoho roku, v porovnání s pouhými 0,4 % až 0,9 % u kontrolní skupiny

zdravých osob. Heuristická hodnota této metody je ovšem omezená, protože lze zaznamenat pouze globální účinky, které neposkytují informace o oblastně rozdílných účincích.

#### *Volumetrie založená na voxelech*

Dnes nejběžněji zkoumaná metoda je voxelová volumetrie (VBM), která u pacientů s ACh konzistentně vykazuje redukcii v kortikální šedé hmotě v oblasti mediotemporálních laloků a v laterotemporálních a parietálních asociačních oblastech. Při použití VBM se u osob s MCI projevilo zapojení mediotemporálního laloku a laterálních asociačních oblastí temporálních a parietálních laloků. Je zajímavé, že v mediotemporálních, laterotemporálních a parietálních přidružených oblastech se objevila výrazná atrofie u modelu genetického rizika, a to dokonce několik let před manifestací klinických symptomů, které naznačují preklinickou neurodegeneraci v neokortikálních asociačních oblastech. To se přidává k běžně užívanému modelu stádií neuropatologie, který bere v úvahu zejména rané preklinické mediotemporální změny. Jedna studie ukázala výrazně odlišný vzorec kortikální atrofie mezi pacienty s MCI, u kterých se v následném klinickém průběhu dále vyvinula ACh, a u pacientů, jejichž kognitivní funkce zůstaly stabilní. Pacienti, u kterých se vyvinula ACh, vykazovali určitý typ atrofie, který byl ve velké míře shodný s pacienty s raným stádiem ACh. Nicméně VBM nenabízí žádný způsob individuální diagnostiky, protože je vždy založena na skupinových statistikách.

#### *Deformační morfometrie (DBM)*

VBM převádí snímky mozku do standardního prostoru a tím kompenzuje globální rozdíly v pozici hlavy a velikosti mozku, ale zachovává lokální rozdíly v distribuci kortikální šedé hmoty, což lze použít jako základ pro rozpoznávání rozdílů v rámci skupiny. Deformační morfometrie (DBM) převádí objem mozku ve vysokém rozlišení do standardního modelu mozku, a tím zcela eliminuje anatomické rozdíly mezi mozky. Anatomická informace se už dále nenachází na snímcích MRI, ale je zobrazena v deformačních polích, která jsou nutná pro přerod pacientova



mozku ve standardní mozek. Tato deformační pole nabízí vektorové pole s množstvím proměnných s lokalizovanými informacemi, ze kterých lze extrapolovat míru účinků na jednotlivé oblastní objemy.

V nedávné studii se za použití analýzy hlavních komponent s množstvím proměnných využilo DBM k výpočtu individuálního rizika přítomnosti ACh u osob s MCI. Tato metoda umožňuje přibližně 80% rozdělení skupiny na pacienty s ACh a skupinu zdravých osob. Přesnost v rozlišování mezi osobami s MCI, u kterých se v průběhu 1<sup>1/2</sup> roku vyvinula demence, a osob s MCI, jejichž kognitivní funkce zůstaly stabilní, byla mezi 70 % - 80 %. Tuto metodu proto lze využívat při prognóze individuálního rizika. Při větším počtu snímků MRI se této metody zatím ve velké míře nevyužívá.

#### *Analýza kortikální tloušťky*

Další zajímavá automatizovaná metoda používá určování kortikální tloušťky neokortikálních asociačních oblastí a entorinálního kortexu. Přesnost při rozlišování v rámci jedné skupiny mezi pacienty s ACh a skupinou zdravých osob byla 90 %. Nicméně tato metoda se ještě bude posuzovat v nezávislé skupině a přesnost této metody při prognóze přeměny na ACh u osob s MCI dosud nebyla předmětem zkoumání.

#### *Zobrazování cholinergických jader v bazálním předním mozku*

Nedávno bylo stanoveno zobrazování strukturálních změn v oblasti cholinergických jader v bazální části předního mozku s použitím automatizovaných metod s oblastními informacemi. Cholinergické projekce z bazálního předního mozku směrem ke kortexu jsou při ACh zasaženy brzy. Metoda založená na MRI ukázala poprvé in vivo mimořádnou redukci v oblasti bočních a mediálních jader Meynertova bazálního jádra.

#### Funkční magnetická resonance (fMRI)

Použití funkční magnetické resonance (fMRI) umožňuje měření aktivace mozku během plnění kognitivních úkolů ve velkém rozlišení, aniž by byl pacient vystaven jakémukoliv záření. S cílem vyvinout marker pro rané stadium ACh se mnoho studií zabývalo změnami aktivace mozku u

osob s MCI v porovnání s osobami s ACh. Jedním z nových přístupů bylo zkoumání změn konektivity mezi oblastmi aktivované sítě. Funkční konektivita udává měření lineárních asociací mezi dvěma oblastmi a je funkcí fázového poměru mezi signály těchto oblastí. Výzkum funkční konektivity u osob s MCI ukázal, že existují obecně rozšířené změny ve funkční konektivitě gyru fusiformis s jinými oblastmi, které zpracovávají vizuální vjemy, a oblastmi v rámci ventrálních a dorzálních vizuálních cest. Těmto změnám funkční konektivity předcházely rozdíly v aktivaci mozku mezi skupinou osob s MCI a kontrolní skupinou zdravých osob. Jestliže kognitivní funkce vyžaduje vysoký stupeň integrace napříč sítě podporující kognitivní funkci, nasvědčuje to tomu, že prvním faktorem, který by se mohl v mozku změnit údajnou ACh neuropatologií, je integrace napříč neuronovou sítí. Navíc se zjistilo, že úroveň aktivace v rámci gyru fusiformis daleko více souvisela s hustotou šedé hmoty ve ventrálních a dorzálních vizuálních cestách v porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob, a dále naznačuje, že změny v celé síti ovlivňují aktivaci v rámci jedné oblasti sítě. Studie pracovní paměti u pacientů s ACh poskytuje další důkaz, že pokles kognitivity u ACh je způsoben selháním v integrované aktivitě sítě. Když sledované osoby prováděly úkoly, zaměřené na pracovní paměť, funkční souvislost mezi frontálním lalokem a hipokampem byla u pacientů s ACh narušena, a aby tito pacienti splnili úkol, zapojili jinou síť, která zahrnuje amygdalu, prefrontální oblasti a přední a zadní cingulární gyrus. Aktivace v předních lalocích u kontrolní skupiny zdravých osob vykazuje silnou korelaci se zadními kortikálními oblastmi, zatímco u pacientů s ACh byla aktivita frontálního laloku spojena s ostatními frontálními oblastmi. V následné studii s úkoly pro sémantickou a epizodickou paměť se ukázalo, že odlišná síť u pacientů s ACh představuje náhradní mechanismus, protože aktivita v této síti souvisela s výkonem paměti.

Nedávné výzkumy také naznačují, že kognitivní výkon není pouze funkcí jediné sítě, ale že interakce mezi sítěmi hraje při kognici významnou roli. Při úkolech zaměřených na asociační paměť, které prováděli pacienti s mírným stupněm ACh, osoby s MCI a skupina zdravých osob se ukázalo, že aktivace hipokampu a deaktivace mediálních a laterálních parietálních oblastí spolu vzájemně souvisí. Hippokampus byl součástí sítě, která

zahrnovala oblasti okcipitálních temporálních laloků a frontálních laloků, zatímco deaktivace v parietálních oblastech byla součástí výchozí sítě, která zahrnuje oblasti zadního cingula a mediálního frontálního laloku. Mezi aktivací v paměťové síti a deaktivací ve výchozí síti byla vzájemná korelace, která poskytuje důkaz, že aktivační dynamiky v těchto dvou sítích jsou přímo spojené. Mezi jednotlivými kontrolními skupinami zdravých osob, pacientů s MCI a pacientů s ACh se úroveň deaktivace výchozí sítě během kognitivních úkolů lišila.

Zkoumání a měření výchozí sítě během fixace (žádné úkoly) ukázalo změny funkční konektivity mezi levým a pravým hippocampem vzhledem ke zbývajícím částem mozku u pacientů s ACh v porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob. To zvyšuje možnost využití výchozí sítě pro kvantitativní určení funkční poruchy mozku bez použití kognitivních úkolů. Zejména Wang et al. zjistili, že funkční konektivita mezi hippocampem a vizuálním kortexem byla poškozena, a dále potvrzují výsledky poškození funkční konektivity, která se objevila u pacientů s MCI během vizuálních přiřazovacích úkolů. Kromě toho je funkční konektivita mezi hippocampem a zadním cingulem u pacientů s ACh silně narušena.

Konektivitu sítě lze také zkoumat za použití vyšetření DTI (zobrazení tenzorů difúze), které poskytuje měření strukturální integrity vláken bílé hmoty, spojující oblasti mozku. Nedávné použití DTI u pacientů s ACh ukázalo pokles ve strukturální integritě vláken bílé hmoty v corpus callosum, cingulu, fornixu, a frontálních, temporálních a okcipitálních lalocích oblastí bílé hmoty. Integrace fMRI a DTI pro zkoumání změn napříč neuronovou sítí může být velmi mocný nástroj při vývoji markeru pro ACh. Nicméně předchozí studie, hodnotící možnost fMRI sloužit jako marker pro včasnou patologii a pro eventuální léčebné efekty u ACh, jsou stále ve zkušebním stádiu, které obsahuje pouze malé vzorky. Výsledky je třeba replikovat ve větších vzorcích za použití prospektivních a longitudinálních typů studií.

### Magnetická rezonanční spektroskopie (MRS)

Veškerá literatura týkající se magnetické rezonanční spektroskopie (MRS) v souvislosti s ACh uvádí shodný nález snížené koncentrace N-

acetylaspartátu (NAA) a jeho poměr ke kreatinu (Cr). Také se udává pozitivní korelace mezi NAA a NAA/Cr a výsledky testu MMSE (Mini Mental State Examination) při neurodegenerativních poruchách. NAA je volná aminokyselina, která je přítomna v mozku v poměrně vysoké koncentraci (8 až 12 mM/Kg čisté hmotnosti). Funkce NAA není zcela jasná, ale předpokládá se, že se chová jako osmoticky aktivní látka (zásobárna aspartátu) a jako prekurzor N-acetylaspartát-glutamátu. Vzhledem k tomu, že NAA je převážně intraneuronová, používá se hojně jako marker hustoty neuronů. Sledování, která naznačují, že narušení mitochondriálního metabolismu energie vede k reverzibilnímu poklesu NAA, došla k závěru, že hladiny NAA mohou s větší přesností vyjadřovat spíše dysfunkci neuronů než ztrátu neuronů.

Druhým zjištěním, které uvádí literatura v souvislosti s ACh, je zvýšená koncentrace myoinositolu (mI) i jeho poměr ke kreatinu. Myoinositol je cyklický alkohol vícemocný, jehož úloha v mozku není přesně známa. Všeobecně se předpokládá, že mI je nezbytný pro růst buněk, funguje jako osmoticky aktivní látka a jako určitá zásobárna pro glukózu. Také byl navržen jako marker gliových buněk. Normální koncentrace mI je v rozsahu 4 až 8 mmol/kg čisté hmotnosti.

Protože je vývoj zástupných markerů pro diagnózu ACh velmi důležitý, byly navrženy způsoby, jak zlepšit výkon metod založených na MRS. Pro diagnózu a léčbu ACh se navrhlo použití speciálně upravených sledů impulzů metabolitu. Tyto sledy impulzů jsou optimalizované pro měření některých metabolitů (např.: NAA a mI) zatímco snižují výkon pro pořizování dat od jiných metabolitů. Ačkoli je zlepšení v pořizování dat a v protokolech kvantifikace spojeno s významným omezením variability měření u dat MRS, je nepravděpodobné, že by tyto metody někdy získaly takovou citlivost a přesnost, která je nezbytná pro diagnózu a monitorování léčby ACh u individuálních pacientů. Omezený rozsah chemického posuvu protonu MRS (~5 ppm) vede k existenci velmi omezeného rozsahu chemického podpisu stovek aminokyselin a chemických sloučenin, které se vyskytují v lidském mozku. V klinickém prostředí jich lze in vivo přesně měřit jen omezené množství (skupina deseti), charakteristické svou vysokou koncentrací (>1 mM) a příznivým spektrálním složením. Tato skutečnost

může vést ke snížené procentuální přesnosti, protože mnoho neurologických onemocnění nebo stádií nemoci se vyznačuje podobnými změnami v koncentraci metabolitů, které lze měřit přesně. Také měření MRS in vivo nelze opakovat tolikrát jako měření, prováděné na fantomech. Pro většinu metabolitů je opakovatelnost měření in vitro omezená na 2 % až 3 %. Za předpokladu, že se této hranice dosáhne u měření in vivo, budou nutné změny v rozmezí ~5 % v koncentraci metabolitů u individuálních pacientů, aby se tato změna dala připsat změnám, způsobeným nemocí či léčbou. Bohužel přirozená variabilita základních stavů u různých osob v daném rozmezí nedovoluje používat tento přístup při diagnóze nemoci. Navíc tyto malé změny základního stavu u jedné osoby mohou vyžadovat několik týdnů léčby, pokud se snažíme určit, jestli léčba funguje nebo ne. Nicméně měření MRS jsou krátká, neinvazivní a pomocí běžně dostupných programů pro analýzu dat mohou snadno poskytnout kvantitativní výsledky. Tyto MRS přístupy pro monitorování reakce nemoci na léčbu se mohou prokázat jako neocenitelné ve II. fázi klinických studií tím, že umožní výrazné snížení počtu účastníků studie.

#### Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (PET), která používá 18f-fluorodeoxyglukózu (18FDG), se používá pro výzkum kortikálního metabolismu. U pacientů s ACh, 18F-FDG PET vykazuje typický vzorec sníženého kortikálního uptake v oblasti temporálního a parietálního asociačního kortexu, zvláště v oblasti zadního cingula; od lehkého až po střední stádium ACh. Projevuje se rovněž v prefrontálních asociačních oblastech.

Osoby s MCI už (v menším rozsahu) vykazují podobné rozdělení metabolických deficitů, které mohou předpovídat přechod z MCI na ACh s přesností nad 80 %. Mnoho vědců označuje 18F-FDG PET za zlatý standard při diagnóze in vivo raného stádia ACh, ačkoli se tato metoda běžně nepoužívá a je poněkud drahá. Výhody vyšetření 18F-FDG PET při diferenciální diagnóze u pacientů s ACh nejsou dostatečně ověřené. Pro PET vyšetření jsou již k dispozici pevně stanovené algoritmy automatizované analýzy, které klinickým lékařům poskytují mapy z-score

pro metabolické odchylky (např.: viz ref. 68). Metoda PET se ještě nepoužívá v multicentrických léčebných studiích. Nicméně proběhlo několik monocentrických studií, ve kterých vyšetření PET demonstrovalo efekt cholinergické léčby, zvláště v metabolickém vzorci u pacientů s ACh. Problémem u většiny studií je to, že analýzy jsou většinou založené na ramenech odslepené léčby a respondenti léčby se (podle klinických kritérií) porovnávali s neléčenými a léčenými non-respondenty. Dvojitě zaslepená studie, která srovnává pacienty s léčbou verum (MCT - triglyceridy se středně dlouhým řetězcem) a léčbou placebo bez ohledu na klinické účinky, ukázala významný účinek při léčbě inhibitorem cholinesterázy u kortikálního metabolismu a kortikální aktivace. Nicméně rozsah těchto účinků byl značně menší než v předchozích studiích.

Slibný přístup metody PET zahrnuje snímkování receptoru, který je vázaný na specifické transmitery. Tím, že uplatníme pozitronové emitory označených receptorových agonistů a antagonistů, můžeme získat kvantitativní měření z vazeb specifického transmiteru a jeho kinetiky na základě biofyzikálních modelů. V porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob můžeme tuto metodu použít pro indikaci snížení nebo zvýšení (upregulaci) receptorové exprese. V posledních letech se vyvinuly markery muskarinergního systému, které ukazují zvláštní redukci ve vazbách u pacientů s ACh, ale ještě nebyly natolik ohodnoceny, aby se podle nich mohla dělat diagnostická stanoviska. Daleko zajímavějším markerem je zobrazování aktivity acetylcholinesterázy (AChE). V jedné studii se na expresi acetylcholinesterázy v kortexu projevil výrazný účinek léčby pomocí inhibitoru cholinesterázy. Zatím nejsou k dispozici dostatečná data pro určení možností a využití této metody při diagnostice nebo pro určení její hodnoty jakožto druhotného hraničního bodu v léčebných studiích.

Nedávno byly vyvinuty nové markery pro zobrazení amyloidních destiček za použití PET u pacientů s ACh. Nejvíce zkoumaným indikátorem radioaktivity je sloučenina PIB (Pittsburgh Compound B), která vykazuje specificky zvýšený uptake u pacientů s ACh v porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob. V tuto chvíli však není jasné, jestli může být diagnostická přesnost této metody vyšší než u vyspělejší metody FDG-PET.

Nicméně její použití by bylo možné při léčebných studiích pro zkoumání strategií modifikujících amyloid, jakožto marker biologického mechanismu.

### **Biomarkery odvozené z neurochemické analýzy mozkomíšního moku (CSF)**

#### *Peptidy amyloidu beta*

Zjištění, že peptid amyloidu beta je hlavní složkou plaku ACh zejména o délce 42 aminokyselin (A $\beta$ 42), a že je vylučován buňkami, vedlo ke zkoumání A $\beta$ 42 v mozkomíšním moku (CSF). Proběhlo přibližně 20 studií, do nichž se zapojilo na 2000 pacientů. Kontrolní skupiny pacientů s ACh ukazují redukci A $\beta$ 42 přibližně o 50 % ve srovnání s kontrolní skupinou nedementních pacientů stejného věku. Stupeň citlivosti a přesnosti diagnózy se pohybuje v rozmezí 80 - 90 %. U zdravých osob koncentrace přesahuje 500 pg/mL ve všech věkových skupinách. Není jasné, proč je A $\beta$ 42 u pacientů s ACh snížený. V porovnání s dalšími druhy demence je přesnost v tomto případě přibližně 60 %. Pitevnická studie ukázala nepřímou úměru mezi hladinou A $\beta$ 42 v CSF a počtem destiček. A nedávno se také ukázalo, že lidé s pozitivním signálem v amyloidových PET studiích za použití sloučeniny PIB (Pittsburgh Compound B, viz níže) měli nejnižší hodnoty A $\beta$ 42 v CSF. Budoucí studie musí vzít v úvahu značnou diurnální fluktuaci hladiny A $\beta$  v CSF.

#### *Celkový tau protein*

Hlavní složka, která souvisí s intraneuronovými změnami u pacientů s ACh, je tau-protein v asociaci s mikrotubuly. Abnormální agregáty se mohou vytvořit pouze tehdy, když dojde k uvolnění tau-proteinu z vazby. U pacientů s ACh se tau-protein vyskytuje v patologické hyperfosforylované formě. Tau patologii lze náhodně pozorovat také u jiných neurodegenerativních onemocnění, ale ta se od patologie u pacientů s ACh liší na molekulární úrovni. Kvantifikace tau proteinu v CSF byla provedena na základě hypotézy, že výsledkem neurodegenerativního procesu je extracelulární uvolňování tohoto proteinu. Prvními dostupnými metodami se

analyzovaly všechny formy tau proteinu bez ohledu na jejich fosforylaci v určitém epitopu, tedy celkový tau-protein.

Doposud proběhlo okolo 50 studií, kterých se zúčastnilo na 5000 pacientů a kontrolních skupin. U všech pacientů s ACh se objevila zvýšená koncentrace tau-proteinu přibližně o 300 % v porovnání se staršími nedementními osobami. U kontrolní skupiny zdravých osob bylo pozorováno systematické zvyšování koncentrace přímo úměrně s věkem. Úroveň přesnosti a citlivosti byla mezi 80 - 90 % i pro celkový tau protein. U osob mladších 50 let je koncentrace v CSF většinou nižší než 300 pg/mL, u osob mladších 70 let je koncentrace nižší než 450 pg/mL a u osob nad 70 let je koncentrace nižší než 500 pg/mL. K výrazné změně v celkovém tau proteinu i A $\beta$ 42 došlo u osob s mírnou kognitivní poruchou (MCI), u nichž je časem zvýšené riziko onemocnění ACh. Ačkoli lze za použití kombinace dvou markerů odlišit pacienty s ACh od kontrolní skupiny zdravých osob stejného věku (s citlivostí = 85 % a přesností = 86 %), diferenciální diagnóza (klasifikace) mezi pacienty s ACh a ostatními pacienty s jinou primárně degenerativní demencí je nedostatečná (citlivost = 85 % a přesnost = 58 %). Proto se hledaly specifitější biomarkery.

#### *Hyperfosforylovaný tau protein (pTau)*

U Alzheimerovy choroby bylo objeveno přibližně 30 fosforylačních epitopů. Okolo roku 1999 byly publikovány první metody, které ukázaly koncentrace hyperfosforylovaného tau proteinu v CSF. Většina z dosavadních studií zkoumala hyperfosforylovaný tau protein v threoninu 231 (p-tau 231P) a threoninu 181 (p-tau 181P), a několik výsledků se získalo ze serinu 199 (p-tau 199P). Vzájemný vztah s neurofibrilárně neokortikální patologií se projevil u pTau 231P v CSF, ale ne u p-tau 181P. K dispozici jsou také jednotlivé studie o dalších epitopech.

V porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob se u pacientů s ACh trvale ukazuje zvýšený pTau v CSF. Proběhlo okolo 20 studií, kterých se účastnilo na 2000 pacientů a kontrolní skupiny zdravých osob s citlivostí a přesností od 80 % do 90 %. Při rozlišování mezi jednotlivými skupinami se samozřejmě objevily rozdíly mezi individuálními podtypy pTau. pTau 231P a pTau 181P vykazují lepší výsledky než pTau 199P při rozlišování



skupin pacientů s ACh od kontrolní skupiny zdravých osob a dokonce od dalších typů demence. Tyto a další studie naznačují, že pTau by mohl být vhodný pro odlišování ACh od frontotemporální demence (FTD) s citlivostí a přesností v rozmezí od 85 % do 90 %. Kvůli stropovému efektu kombinace různých podtypů pTau pro rozlišování mezi skupinami neposkytovala lepší výsledky. Tau-protein může být také užitečný při odlišování ACh od idiopatického normotenzního hydrocefalu (iNPH). Studie objevila podobně změněné koncentrace celkového tau proteinu a A $\beta$ 42 v obou skupinách ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob, zatímco pTau 181P byl výrazně vyšší pouze u skupiny pacientů s ACh. Citlivost a přesnost byla vyšší než 85 %. Systematický přehled pojednává o možném klinickém přínosu pTau. Zvláště důležitá je také vysoká negativní prognostická hodnota pTau, která je přibližně 90 %. To znamená, že normální hodnoty vyloučí přítomnost ACh s téměř 90% pravděpodobností.

U osob s MCI souvisí vysoké koncentrace pTau 231P s poklesem kognitivního výkonu a přechodem na ACh. Podobné výsledky byly stanoveny pro pTau181P. V tomto ohledu byly srovnatelné tři podtypy pTau zmíněné výše. Vysoké koncentrace pTau 231P při první prohlídce souvisí také se strukturální progresí nemoci, která se měří podle míry atrofie hippokampu v průběhu nemoci. Nedávná evropská multicentrická studie o pTau 231 CSF u osob s MCI ukázala, že výsledky pTau při prognóze ACh v rizikové skupině jsou opravdu stabilní a konzistentní napříč multicentry. V této studii se prokázalo, že pTau je silný kandidát pro prognostiku ACh u osob s MCI i při velmi krátkém sledovacím období jednoho až dvou let. Tento výsledek je příznivý hlavně pro klinické využití pTau všeobecnými lékaři nebo lékařskými konzultanty, kteří budou moci informovat pacienty co nejdříve.

Švédská šestiletá studie zkoumala prognostickou hodnotu kombinace celkového tau proteinu, A $\beta$ 42 a pTau 181P (definovaného jako ukazatel) pro ACh ve skupině 137 pacientů s MCI. U osob s MCI bylo možné predikovat ACh s citlivostí 95 % a přesností přibližně 85 %, obojí v kombinaci s celkovým tau proteinem a A $\beta$ 42 a s kombinací celkového tau proteinu a poměru A $\beta$ 42/p-tau 181P. To naznačuje, že vhodná kombinace markerů

může optimalizovat prognózu v rámci různorodější populace osob s MCI během delšího pozorovacího období.

Samotná testovací metoda se modifikovala pomocí technologie Luminex xMAP® (společnost Luminex Corp, Austin, Texas, USA), založené na průtokové cytometrii, která umožňuje určení několika parametrů zároveň. Proto lze tři kandidující biomarkery, které jsme zde představili, měřit najednou za použití relativně malého množství CSF. První multicentrické výsledky jsou slibné. Určování těchto parametrů se používá v organizacích, zabývajících se demencí v USA i v Evropě (the US and the European dementia networks). Právě probíhá první studie round-robin (kruhový test).

#### *Nové a vznikající přístupy*

Obzvlášť slibný přístup v CSF se zaměřuje na detekci a určení množství beta-sekretázy (BACE1), jednoho z klíčových enzymů, který zodpovídá za patologické amyloidogenní štěpení amyloidového prekurzorového proteinu (APP). U osob s MCI v porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob se objevila zvýšená koncentrace BACE1 a aktivita v CSF. U osob s rizikovou alelou ApoE  $\epsilon$ 4 se objevila nejvyšší koncentrace. BACE1 může mít přidanou hodnotu při včasné detekci, prognóze a biologické aktivitě ACh.

Jako kandidátní markery peroxidace lipidů se zkoumají také isoprostany. V porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob se u osob s MCI objevilo zvýšení v CSF a postupem času se hladina také zvyšovala. Co se týče diagnostické přesnosti, CSF markery izoprostany a pTau poskytly lepší výsledky než paměťové testy. Isoprostany dokonce vylepšily výsledky získané z volumetrie hippocampu pro rozlišování mezi jednotlivými skupinami. Nicméně kvůli velmi náročné analytické metodě by se isoprostany měly považovat za čistě vědecký přístup. Totéž platí pro apoptózu, oxidační stres a mitochondriální dysfunkci v lymfocytech jakožto potenciální biomarkery pro Alzheimerovu chorobu, které se v současné době zkoumají.

#### **Biomarkery odvozené z plazmy a séra**

Snahy objevit nebo vyvinout diagnostické biomarkery pro ACh v periferní krvi, plazmě nebo séru doposud nevedly k žádným vhodným kandidátním markerům, které by dosáhly diagnostickou přesností jako CSF biomarkery. Zatím nejvíce zkoumaným kandidátem na biomarker v plazmě je A $\beta$ , ale výsledky jsou protichůdné. Některé skupiny udávají vysoké koncentrace A $\beta$ 42 nebo A $\beta$ 40 v plazmě u pacientů s ACh, ale skupina pacientů a kontrolní skupina zdravých osob se vzájemně překrývá, zatímco většina skupin neshledala žádné změny. Některé studie udávají vysokou koncentraci plazmy A $\beta$ 42 (ale ne A $\beta$ 40) u starších nedementních osob, u kterých se později vyvinul buď progresivní kognitivní pokles nebo Alzheimerova choroba. V rozporu s těmito údaji, van Oijen et al. nedávno oznámili spojitost mezi vysokou hladinou A $\beta$ 40, nízkou hladinou A $\beta$ 42 a rizikem demence. Tento výsledek je ve všeobecné shodě s výsledky Graff-Radforda et al., kteří pozorovali malou souvislost mezi poměrem nízké koncentrace plazmy A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 a rizikem budoucího onemocnění MCI nebo ACh u zdravé stárnoucí populace. Kromě faktorů spojených s nemocí může za protichůdné výsledky možná také skutečnost, že spolehlivé měření A $\beta$ 42 v plazmě je metodologicky náročné. Tento peptid je vysoce hydrofobní a váže se nejen na některé stěny zkumavek, ale také na několik proteinů plazmy, včetně albuminu,  $\alpha$ 2 makroglobulinu, lipoproteinu a doplňkových faktorů. Navíc také není jasné, jaký vliv má A $\beta$  oligomerizace na A $\beta$  koncentraci v plazmě při měření imunochemickou analýzou. Jak homotypické tak heterotypické proteinové interakce mohou zamaskovat A $\beta$  epitopy, což vede k měření pouhého zlomku A $\beta$ . Tento možný faktor se může u různých metod lišit, což by mohlo vysvětlit některé protichůdné výsledky udávané v literatuře. Stále ještě není jasné, jestli je narušený metabolismus A $\beta$ 42 v mozku u pacientů s ACh odrazem změn v hladině A $\beta$ , markerů v plazmě. A $\beta$  je ve skutečnosti produkováno několika různými buňkami v těle a zdá se, že neexistuje vzájemný vztah mezi množstvím A $\beta$  v plazmě a CSF. Podobně i další zkoumání ukázala, že plazma A $\beta$ 42 a A $\beta$ 40 není odrazem akumulace A $\beta$  v mozku jednotlivých pacientů s ACh.

### **Kombinace biomarkerů**

Bylo by logické kombinovat určité skupiny různých neurochemických markerů nebo kombinovat neurochemické markery se zobrazovacími parametry, aby se dosáhlo přesnější včasné a diferenciální diagnózy, a aby se porovnalá validita jednotlivých metod. V souladu s tímto názorem se jako lepší možnost prognózy než samostatný diagnostický přístup ve studiích u osob s MCI ukázala kombinovaná měření celkového proteinu tau CSF, profilu pTau, regionálního průtoku krve mozkiem nebo mediotemporální atrofie laloku.

Jednotlivé kombinace nebo poměry biomarkerů mohou pomoci zodpovědět určité otázky. Jinými slovy vzorec poměru změny na neurochemické úrovni se může nakonec prokázat jako optimální. Proto je použití poměru A $\beta$ 42 a pTau pro oddělení skupin na pacienty s ACh a s vaskulární demencí příznivé. Alzheimerovu chorobu lze od demence s Lewyho tělísky (DLB) rozlišit použitím poměru A $\beta$  peptidů proměnlivé délky (A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 a A $\beta$ 42/A $\beta$ 37) a celkového proteinu tau. Existují údaje, které naznačují, že poměry různých A $\beta$  peptidů zlepšují neurochemický profil pro potenciální diagnostické aplikace. Jako možný způsob zlepšení zobrazování základní neuropatologie a vzájemné hodnocení neurochemických markerů byla navržena kombinace zobrazování amyloidů pomocí PIB-PET a celkového tau proteinu, A $\beta$  peptidů, pTau a potenciálně BACE1 v CSF. Tento přístup se v současnosti sleduje.

### **Regulační hledisko**

Použití biomarkerů jako hraničních bodů v raném stádiu vývoje léčiv bylo pro regulátory pevně stanoveno a existují příklady pro schvalování léčivých produktů na základě jejich účinků na validované zástupné markery (např.: antihypertenziva nebo produkty na snížení cholesterolu). Nicméně tyto příklady se považují i za validované zástupné markery, protože poskytují substituci za klinicky relevantní hraniční body. Při jejich validaci se nepochybně stanovila spojitost mezi léčbou vyvolanou změnou v biomarkeru a mezi dlouhodobým výsledkem relevantního klinického měření.

U ACh nelze bohužel žádný z těchto zobrazovacích či neurochemických markerů považovat za dostatečně validovaný plně

vyvinutý zástupný hraniční bod. Proto je jejich užití jako primárních výsledných měření v hlavních zkouškách účinnosti v tuto chvíli nepravděpodobné. Nicméně se již využívají při metodách, které umožňují rozhodování o dalším vývoji léčiv. Lze je využít také jako prespecifikovaná výsledná měření v II. fázi studií (důkaz konceptu, určení dávkování) nebo pro lepší vymezení populace rizikových pacientů při zkouškách účinnosti (reakce na léčbu je pravděpodobnější u široké populace). Přesnější vymezení homogenní populace pacientů s ACh může zkrátit a zmenšit klinické studie dokonce i v II. fázi, a pokud jakýkoliv z těchto biomarkerů bude později shledán přijatelným jako náhradní hraniční bod, mohou být i zkoušky účinnosti významně kratší a/nebo menší než studie, které používají tradičnější klinické výsledky.

Pro schválení biomarkeru s ohledem na možný požadavek modifikovat Alzheimerovu chorobu bychom hledali spojitost mezi léčbou vyvolanou změnou v neurozobrazovacím nebo neurochemickém markeru a požadovaným výsledkem klinického měření, a spojitost mezi léčbou vyvolanou změnou v neurozobrazovacím nebo neurochemickém biomarkeru a změnou v základním průběhu nemoci. Navíc by měla existovat vysoká pravděpodobnost, že na základě předpokládaného mechanismu účinku daného léčivého produktu se průběh nemoci bude modifikovat (například na základě preklinických modelů).

Proč jsou pravidla validace biomarkerů tak přísná? Při spoléhání na farmakologické účinky na zástupný biomarker, který nebyl adekvátně validovaný (to znamená ten, který nevykazuje silnou spojitost mezi očekávanou změnou v zástupci a výhodným účinkem léku), vzniká problém s interpretačními nejistotami, např.: předpokládá se, že účinná léčba ACh zpomalí progresi atrofie v mediálním temporálním laloku, měřenou pomocí MRI. Nicméně v rámci studie s vakcínou AN1792 se rozsah atrofie mozku u pacientů zvětšil spolu s reakcí na protilátku a klinickým zlepšením. Výsledek byl překvapující a poskytuje důkazy, že účinky léčby (dokonce i potencionálně přínosné léčby) u vybraného zástupného biomarkeru mohou být nepředvídatelné. Větší pozornost se nicméně věnuje těm (potencionálním) případům, u kterých se na zástupném biomarkeru dosáhne požadovaného účinku. Pokud jsou klinické účinky neznámé, závěr, že lék

má pro pacienta příznivý účinek, by byl založen na předpokladu, že požadovaný efekt pozorovaný na zástupci se převede na požadovaný klinický příznivý účinek. Tento předpoklad může být chybný a může vést ke schválení léčby, která pacientovi neprospívá (popřípadě dokonce škodí).

Nicméně regulační instituce jako FDA a EMEA označily vývoj nových biomarkerů jako všeobecně vysoce prioritní, zvláště pak při onemocněních demencí. Neurochemické a neurovizuální biomarkery se považují za užitečné při upřesňování diagnostických kritérií pro ACh (a případně pro včasnější diagnózu) stejně jako pro zachycení přirozeného průběhu nemoci. Pro rozvoj inovací v tomto oboru regulační orgány aktivně podporují širokou spolupráci různých investorů. Tato spolupráce snad povede k dalšímu zlepšení v kvalitaci a validaci alespoň některých biomarkerů jako zástupců při ACh.

## **Diskuze**

Pro kvalifikaci biomarkeru jako užitečného nástroje pro včasnou detekci a pro monitorování léčebných účinků při ACh existuje několik kritérií. Je potřeba určit test validity, to znamená měřit to, o čem víme, že je přímou součástí patofyziologie. Je také potřeba, aby byly detekovatelné v raném průběhu nemoci, měřitelné automatickou metodou, a aby obsahovaly dynamický rozsah relevantní pro progresi "přirozeného průběhu" nemoci stejně jako regresi, způsobenou léčebným zákrokem, s dostatečně nízkou odchylkou pro měření změn, které jsou malé v poměru s progresí nebo regresí. V klinických studiích kandidátních léků by tyto biomarkery umožnily obohacení populace, potvrzení mechanismu účinku, volbu režimu dávkování („rozsah dávek“), určení množství léčebných výhod a titrace dávky pro maximální účinek s minimálním rizikem nežádoucích (vedlejších) účinků. Obohacení populace v klinických studiích je zvláště důležité kvůli velkému zpoždění symptomů v počátečním stádiu nemoci a nízkému ročnímu počtu přechodu z MCI k mírnému stádiu ACh. Protože progresse ACh je pomalá a léčebné účinky se mohou projevit pouze jako zpomalení nebo zastavení progresse, je při navrhování klinických protokolů s přiměřenou dobou trvání terapie a dosažitelným počtem pacientů přesné měření malých změn rozhodující. Podobné faktory platí pro diagnostické

biomarkery, které se vyvíjí pro přímou péči o pacienta. Schopnost diagnostikovat patofyziologii ACh ještě před prvními symptomy onemocnění umožní dřívější intervenci, kdy je největší naděje, že pacient má stále maximum kognitivních funkcí a léčba bude účinná. Kromě přímých klinických účinků pro pacienty s ACh a ošetřovatele, biomarkery raného stadia nemoci jsou zajímavé také pro plátce a odběratele zdravotní péče. Výsledky takového diagnostického testu mohou sloužit jako základ pro stanovení množství léčebných výhod průběžným srovnáváním před a po léčbě. To umožní individuální přístup během léčebného režimu a u jednotlivých pacientů to povede k optimálnímu výsledku. Optimalizace výsledků u individuálních osob umožní efektivně poskytovat zdravotní péči, což následně uvolní zdroje pro širší přístup k nejnovější technologii. Plánované náklady na ACh v USA na péči o stárnoucí populaci, narozené mezi lety 1946 - 1964, jsou astronomické. To, co dává naději jednotlivcům i společnosti, je vývoj nových léčiv, biomarkerů a diagnostik, založených na inovativní technologii.

V této zprávě jsme určili několik neurochemických a neurozobrazovacích technik *in vivo*, které mohou spolehlivě stanovit fyziologické, patologické, chemické a neuroanatomické aspekty Alzheimerovy choroby, a ze kterých se mohou stát důležité biomarkery pro proces včasné diagnostiky i pro sledování účinků léků modifikujících onemocnění. Zdá se, že tato neurobiologická měření úzce souvisí s patofyziologickými, neuropatologickými a klinickými projevy, jako je hyperfosforilace celkového proteinu tau, metabolismus amyloidu beta, peroxidace lipidů, vzorec a poměr atrofie, ztráta neuronové integrity, funkční a kognitivní pokles i riziko budoucího poklesu. Na neurochemické úrovni může koncentrace A $\beta$ 42 v CSF, celkového proteinu tau a pTau rozlišit osoby s MCI, u kterých existuje pravděpodobnost progresu k ACh. Také ukazují preklinické změny, které předpovídají pozdější objevení raných symptomů ACh. Studie plazmy A $\beta$  nejsou zcela konzistentní, ale nedávná zjištění naznačují, že pokles plazmy A $\beta$ 42 vzhledem k A $\beta$ 40 může zvýšit riziko vzniku ACh. Zvýšená produkce A $\beta$  ve stáří se vyznačuje zvýšenou aktivitou enzymu a proteinu BACE1 v mozku a CSF u osob s MCI. Celkový protein tau a pTau v CSF jsou u osob s MCI také zvýšené a

ukazují prognostickou hodnotu. Ostatní biomarkery mohou indikovat kaskádové komponenty, spuštěné amyloidem beta, jako jsou oxidační stres nebo zánět (inflamace). V současné době se navrhuje další nové kandidátní markery, odvozené z krve (fáze I). Ty podnítily další studie MCI a raných stádií. Ruční volumetrie hippocampu je v současnosti nejlépe zavedený biomarker pro ACh v oblasti strukturálního zobrazování, ale kvůli pracnému postupu se bude používat pouze v klinických studiích pro stratifikaci rizika u zkoumané populace a jako hraniční bod pro léčebné účinky v nejbližší budoucnosti. Pro detekci regionálních změn se v současné době zkoumají automatické metody, řízené daty a nezávislé na hodnocení, jmenovitě VBM, DBM a měření kortikální tloušťky. Střednědobě, zvláště v kombinaci s multivariačními statistickými analytickými metodami, je možné určit analytické algoritmy, které jsou pro včasnou detekci ACh u osob s MCI alespoň tak účinné, jako volumetrie hippocampu, a proto se budou používat ve farmakologických studiích. Nicméně pokud budou v nadcházejících letech schváleny sekundární preventivní léčebné přístupy, bude použití těchto automatických metod pro včasnou detekci ACh důležité také ze socioekonomického hlediska při rutinní diagnostické praxi. Pilotní studie, které kromě strukturálního neurozobrazování používají i jiné neurozobrazovací přístupy jako PET (FDG a PIB), DTI a MRS, přináší slibné výsledky a měly by se v budoucnu používat pro větší množství vzorků.

Kromě volumetrie hippocampu zkoumá v současnosti několik klinických studií volumetrii celého mozku jako sekundární hraniční bod a ostatní studie začínají na volumetrii celého mozku, nicméně validita tohoto markeru je omezená. PET se používá jako hraniční bod v monocentrických studiích. Celkový protein tau se také používá jako sekundární hraniční bod v klinických studiích. Ve studii imunizace, přerušené kvůli vážným vedlejším účinkům, se objevila redukce celkového proteinu tau v CSF ve skupině respondentů s reakcí na antilátku (vývoj definovaného vysokého titru protilátek po vakcinaci) v porovnání se skupinou placebo. Je zajímavé, že v této studii ukázalo MRI pokles ve volumetrii mozku u skupiny respondentů s reakcí. Za možnou příčinu se považuje redukce amyloidu s následnými změnami v CSF, ačkoli tento výklad je sporný. Změny v koncentraci A $\beta$



peptidů v CSF a plazmě se objevily po podání inhibitoru  $\gamma$ -sekretázy, potencionálního léku, který může modifikovat amyloidní patologii. Kromě toho se v několika probíhajících klinických studiích používají různé kombinace neurochemických a neurovizuálních biomarkerů na složkách, které mohou mít schopnost modifikovat onemocnění.

### **Závěry a budoucnost**

Počet neurovizuálních kandidátních markerů je slibný. Patří mezi ně objem hippocampu a entorinálního kortexu, jádra v bazální části předního mozku, kortikální tloušťka, deformace a voxelová volumetrie, strukturální a efektivní spojitost za použití DTI, traktografie a funkční MRI. CSF A $\beta$ 42, BACE-1, celkový protein tau a pTau jsou podstatně změněny u MCI a klinické formy ACh. Pro objevování biomarkerů pomocí proteomiky je nezbytný další výzkum. Navzdory velkému počtu příznivých výsledků jsou biologické markery ACh v různém stupni vývoje a klinického hodnocení (viz vývojové stupně I. - IV.), a do běžné klinické praxe zatím nebyly všeobecně zavedeny. Pro dosažení tohoto cíle se zapojily rozsáhlé mezinárodní řízené multicentrické studie (jako je americká, australská nebo evropská ADNI, a německá síť demence German Dementia Network) ve III. fázi vývoje hlavních vhodných zobrazovacích a CSF kandidátních biomarkerů pro ACh. Biomarkery jsou v procesu implementace jakožto primární proměnné v regulačních řídicích dokumentech, týkajících se struktury studie a schválení složenin, které údajně modifikují onemocnění. Mezi střednědobé cíle ve výzkumu biomarkerů patří validace markerů u skupiny pacientů, u kterých je potvrzena pitva, určení přínosu biomarkerů a stratifikace rizika klinických studií populace za použití ekonomicko-lékařských modelů a kontrolované použití biomarkerů v oblasti primární péče. Cílem by měla být příprava biomarkerů pro včasnou diagnózu v klinické praxi pro dobu, kdy léčba modifikující onemocnění bude dostupná, a aby se pacienti, pro které je tato léčba určena, mohli včas diagnostikovat a léčit.

Nakonec je také potřeba důkladný a precizní vývoj možných biologických markerů s různými funkcemi a úlohami během všech stádií vývoje léčby. Toho lze dosáhnout pouze plánovanou vzájemnou spoluprací

mezi akademickými a průmyslovými partnery výzkumu. Výzkum biomarkerů pro neurodegenerativní onemocnění je úžasný a rychle se rozvíjející obor, nicméně stále se můžeme hodně naučit i z vyspělejších interdisciplinárních oblastí jako je onkologie, imunologie a oblast kardiovaskulárního výzkumu.

## 2. Komentář

### 2.1. *Charakteristika stylu*

Text Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease<sup>3</sup> (Biologické markery pro včasnou detekci a farmakologickou léčbu Alzheimerovy choroby) byl publikován v odborném lékařském periodiku *Dialogues in clinical neuroscience*, který vychází čtvrtletně a je dostupný také na internetu.

Publikace vychází ve Francii a příspěvky do ní píší lékaři a odborníci z celého světa. Hlavní text je psaný v angličtině, součástí každého příspěvku je také sumář ve francouzštině a španělštině.

Každý příspěvek v této publikaci má přesně danou strukturu: „Pro psané odborné projevy je typická velmi promyšlená kompozice,... Text je především rozpracován v horizontální linii. Název je popisný a v textu je zřetelně patrné rozdělení na úvod, který slouží k probuzení zájmu a má obecnější charakter, vlastní stať, která je řešením zvolené problematiky a je dále vnitřně členěna, a konečně závěr, který shrnuje výsledky práce...“<sup>4</sup>.

Celkově lze text i jeho dílčí kapitoly dělit na tři hlavní oddíly: úvod, hlavní text a závěr, tzv. trichotomická architektonika: „Typická je trichotomická architektonika odborných textů, které (i jejich dílčí úseky) tvoří úvod, jádro sdělení a závěrečné shrnutí. Často se vytvářejí textové modely (...), které jsou častější u exaktnějších, přírodovědných disciplín.“

Pod hlavními nadpisy je uveden seznam autorů daného příspěvku. Na úvod je vždy zařazen krátký abstrakt, za kterým následuje soupis klíčových slov, instituce, kde uvedení autoři působí, a kontaktní informace. Po několika úvodních odstavcích následuje seznam nejpoužívanějších zkratk pro daný příspěvek. Hlavní část textu je rozdělena na tematické úseky a každý úsek je uveden dílčím nadpisem. Hlavní stať je vždy

---

<sup>3</sup> HAMPEL, MD, MA, MSC, Harald, Karl BROICH, MD, Yvonne HOESSLER, MA a Johannes PANTEL, MD, PHD. *Dialogues in clinical neuroscience: Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*. France, 2009, Vol. 11, No. 2. ISSN 1294-8322. Dostupné z URL: <http://www.dialogues-cns.com/publication/dialoguesclinneurosci-11-141-xml/>

<sup>4</sup> ČECHOVÁ, Marie et al. Pojmovost jako konstituující faktor projevu: Stylová norma odborných textů: a) kompozice. In *Současná česká stylistika*. vydání první. Praha: ISV, 2003, Kapitola 3, s. 179 - 188. ISBN 80-86642-00-3

zakončena závěrem, kterému v případě textu Biologické markery pro včasnou detekci a farmakologickou léčbu Alzheimerovy choroby předchází ještě diskuze.

Jednotlivé kapitoly a podkapitoly jsou členěny horizontálně: „Horizontální členění odborného textu je také propracováno ve stavbě kapitol, které jsou přísně monotematické, ... Začátky kapitol, někdy i odstavců bývají „ostré“, tj. jednotlivé úseky na sebe navazují myšlenkově, nikoli však pomocí konektorů.“<sup>5</sup> V textu jsou hlavní kapitoly vždy označeny tučným nadpisem. Dílčí podkapitoly (někdy v délce pouze jednoho odstavce) jsou nadepsány kurzívou. Součástí je také seznam referencí, na které se v textu průběžně odkazuje. Některé texty jsou doplněny grafy, tabulkami nebo obrazovým materiálem (snímky MRI, atp.).

### 2.1.1. Zařazení textu z hlediska stylu

Pro tento text je charakteristická: „... přesnost, věcnost, soustavnost, jednoznačnost, jasnost a zřetelnost předávané informace. Text je explicitní, tj. sdělovaný obsah vyjadřuje výslovně, je v něm však minimum redundantních prvků. Do popředí se dostává denotát znaku, konotace jsou potlačeny, ...“<sup>6</sup> Proto lze tento text zařadit mezi odborné texty z oblasti exaktních věd.

V odborných textech je příznakový především slovosled a použitá odborná terminologie: „Důsledným užíváním vědecké terminologie a propracovanou větnou stavbou se dosahuje stále přesnějšího vyjadřování. A sdělovat myšlenky různých oborů přesně, výstižně a úplně je hlavní funkcí vědeckého stylu.“<sup>7</sup>

Hlavní funkcí odborného textu je zprostředkovat informace: „Cílem odborného textu je podat přesnou, jasnou a relativně úplnou informaci, která má jisté vnitřní logické uspořádání a je zaměřena na pojmovou stránku

---

<sup>5</sup> ČECHOVÁ, Marie et al. Pojmovost jako konstituující faktor projevu: Stylová norma odborných textů. In *Současná česká stylistika*. vydání první. Praha: ISV, 2003, Kapitola 3, s. 179 - 188. ISBN 80-86642-00-3.

<sup>6</sup> ČECHOVÁ, Marie et al. Pojmovost jako konstituující faktor projevu: Stylová norma odborných textů. In *Současná česká stylistika*. vydání první. Praha: ISV, 2003, Kapitola 3, s. 179 - 188. ISBN 80-86642-00-3.

<sup>7</sup> KNITTLOVÁ, Dagmar. Funkční styly a překlad: Styl vědy a techniky. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010, Kapitola 5.2, s. 148 - 169. ISBN 978-80-244-2428-6.

sdělení; získané poznatky jsou předávány širšímu okruhu posluchačů.“<sup>8</sup>  
Hlavním cílem tohoto textu je zprostředkovat informace o nových a stávajících biomarkerech a jejich možnostech při diagnostice a léčbě Alzheimerovy choroby. Text je primárně určen odborné lékařské veřejnosti, převážně z oboru neurologie či neurovědy.

---

<sup>8</sup>KNITTLOVÁ, Dagmar - GRÝGOVÁ, Bronislava. Překlad odborného textu: Obecná charakteristika odborného stylu. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010, Kapitola 6.1, s. 206 - 213. ISBN 978-80-244-2428-6.

## 2.2. Terminologie

### 2.2.1. Jednoznačnost termínů

Jedná se o vysoce odborný text z oboru exaktních věd a vyskytuje se v něm mnoho odborných termínů na poměrně malé ploše textu. Všechny odborné termíny jsou v daném textu jednoznačné. Většinu termínů lze označit za relativně jednoznačné: „ Absolutně jednoznačných pojmenování je však v jazyce málo, proto se v terminologii vystačí s jednoznačností relativní. To znamená, že odborný název je jednoznačný uvnitř příslušné terminologie.“<sup>9</sup>

Za relativně jednoznačný termín lze považovat třeba pojem *studie* (podle anglického *trial*), kdy je míněna klinická studie, která má v tomto kontextu jednoznačný význam. Termín *studie* je také názorným příkladem tvrzení, že: „Jako termín funguje tedy slovo, které má v jazyce více významů. Zpravidla je jím slovo ve svém základním významu neutrální, neterminologické, teprve jeho význam nebo významy přenesené jsou terminologické.“<sup>10</sup>

Jako slova ve svém základu neutrální lze kromě *studie* označit například *marker* (z anglického *marker*). *Marker* ve svém neutrálním významu podle definice internetového slovníku cizích slov<sup>11</sup> znamená nějaký identifikační znak, ukazatel, zvýrazňovač. Zde ale mluvíme o několika konkrétních *biologických markerech* (*biomarkerech*), které se používají jako ukazatele při léčbě a diagnostice Alzheimerovy choroby.

---

<sup>9</sup>HAUSER, Přemysl. Vrstvy slov podle slohových příznaků: Odborné názvy a termíny. In *Nauka o slovní zásobě*. 1. vyd. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1980. Kapitola 3, s. 32 – 39. ISBN 14-475-80

<sup>10</sup>HAUSER, Přemysl. Vrstvy slov podle slohových příznaků: Odborné názvy a termíny. In *Nauka o slovní zásobě*. 1. vyd. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1980. Kapitola 3, s. 32 – 39. ISBN 14-475-80,

<sup>11</sup> KOHOUTEK, Rudolf. *ABZ slovník cizích slov: ABZ.cz: slovník cizích slov - on-line hledání* [online]. R. KUČERA & daughter. © 2005-2006 [cit. 2012-08-16]. Dostupné z URL: [http://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/hledat?typ\\_hledani=prefix&cizi\\_slovo=marker](http://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/hledat?typ_hledani=prefix&cizi_slovo=marker)

## 2.2.2. Slova s latinským a řeckým základem

Při překladu odborných textů panuje všeobecná představa, že práce překladatele spočívá v pouhém dosazování jazykových protějšků odborných termínů s latinským (popřípadě řeckým) základem.

Vliv latiny a řečtiny na český jazyk lze v odborných lékařských textech předpokládat, protože latina a řečtina jsou velkým zdrojem slovní zásoby: „Jedním z takových důležitých zdrojů pro češtinu a ostatní evropské jazyky byly dva klasické jazyky, jejichž značný vliv je patrný ve všech evropských a v mnoha dalších jazycích; byla to klasická řečtina a latina, na jejichž základě se vytvořily a v případě potřeby dodnes vytvářejí četné internacionalismy.“<sup>12</sup> Na základě tohoto tvrzení lze v českém i anglickém textu očekávat velké množství slov latinského a řeckého původu.

Zvláště v lékařských textech, kde má většina terminologie etymologický základ v latině a řečtině je vliv těchto jazyků patrný v textech psaných anglicky i česky.

Pokud si vezmeme pouze glosář, který je zařazen jako příloha této bakalářské práce, lze identifikovat jednoznačné protějšky latinského či řeckého původu. V případě že bychom se zaměřili pouze na převádění a překódování těchto termínů, je snadné dojít k závěru, že odborný text není pro překlad náročný.

Jako názorná ukázka pro analýzu použitých termínů s latinským nebo řeckým základem v textu o biologických markerech poslouží nejlépe úvodní abstrakt, ve kterém je shrnutý hlavní obsah příspěvku.

Jako zdroj informací o jednotlivých termínech a morfémech bylo použito online anglického etymologického slovníku Online Etymology Dictionary<sup>13</sup>, českého slovníku Velký slovník cizích slov<sup>14</sup> a Velkého lékařského slovníku<sup>15</sup>.

---

<sup>12</sup> ČERNÝ, Jiří. 4.15. Internacionalismy In *Úvod do studia jazyka*. 2. vydání. Olomouc: Rubico, 2008. Kapitola 4.15, s. 155 - 159. ISBN 978-80-7346-093-8.

<sup>13</sup> HARPER, Douglas. *Online Etymology Dictionary* [online]. 2001 - 2012, 2012 [cit. 2012-07-31]. Dostupné z: <http://www.etymonline.com/>

<sup>14</sup> Sestavil: KOLEKTIV AUTORŮ. *Velký slovník cizích slov*. Český Těšín: Pali, 2008. ISBN 978-80-903875-3-9.

<sup>15</sup> VOKURKA, Martin; HUGO Jan; et al. *Velký lékařský slovník*. 9. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2009. Jesenius. ISBN 978-80-7345-202-5.

### Ukázky textu

#### Výchozí text:

The introduction of biological markers in the clinical management of Alzheimer's disease (AD) will not only improve diagnosis relating to early detection of neuropathology with underlying molecular mechanisms, but also provides tools for the assessment of objective treatment benefits. In this review, we identify a number of in vivo neurochemistry and neuroimaging techniques, which can reliably assess aspects of physiology, pathology, chemistry, and neuroanatomy of AD, and hold promise as meaningful biomarkers in the early diagnostic process, as well as for the tracking of disease-modifying pharmacological effects. These neurobiological measures appear to relate closely to pathophysiological, neuropathological, and clinical data, such as hyperphosphorylation of tau, abeta metabolism, lipid peroxidation, pattern and rate of atrophy, loss of neuronal integrity, and functional and cognitive decline, as well as risk of future decline. As a perspective, the important role of biomarkers in the development of innovative drug treatments for AD and the related regulatory process is discussed.

#### Cílový text:

Zavedení biologických markerů v rámci klinické léčby Alzheimerovy choroby (ACh) zlepší nejen diagnostiku týkající se včasné detekce neuropatologie se základním molekulárním mechanismem, ale poskytne také nástroj pro stanovení objektivních výhod léčby. V této zprávě jsme určili několik neurochemických a neurozobrazovacích technik in vivo, které mohou spolehlivě stanovit vlastnosti fyziologie, patologie, chemie a neuroanatomie ACh, a ze kterých se mohou stát důležité biomarkery pro proces včasné diagnostiky i pro sledování účinků léků modifikujících onemocnění. Zdá se, že tyto neurobiologické vlastnosti úzce souvisí s patofyziologickými, neuropatologickými a klinickými projevy, jako je hyperfosforilace proteinu tau, metabolismus amyloidu beta, peroxidace lipidů, vzorec a poměr atrofie, ztráta neuronové integrity, funkčního a kognitivního poklesu i riziko budoucího poklesu. Dále se v této zprávě



hovoří o důležité úloze biomarkerů ve vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu a s tím související regulační proces.

### 2.2.3. Etymologie termínů ze dvou výše uvedených ukázek textu:

- diagnosis (angličtina) – diagnóza (čeština)
  - z řečtiny
  - řecká předpona *dia* (znamená *skrz, mezi, napříč*)
  - *gnosis* (řečtina) – poznání, *gno-* (řečtina) – kmen slova, který znamená *poznání* (Velký lékařský slovník, s. 220)
  
- detection (angličtina) – detekce (čeština)
  - z latiny
  - předpona *de* (od) a kmen *tegere* (odkrýt)
  - správný tvar slovesa v češtině je *detegovat*, ne *detekovat* (analogicky s dvojicí *funkce – fungovat*) (Velký lékařský slovník, s. 215)
  
- neuropathology (angličtina) – neuropatologie (čeština)
  - složené z *neuro* a *patology / patologie*
  - *neuro* (z řečtiny) – nerv, nervový (Velký slovník cizích slov s. 503)
  - *patologie* (z řečtiny) je složenina dvou slov:
    - pathos* – nemoc
    - logie* – koncovka, která značí, že se jedná o vědecký obor
  
- in vivo (angličtina) – in vivo (čeština)
  - převzatý termín z latiny (*in vivo*) a znamená *v živém organismu* (*vivus* – živý) (Velký lékařský slovník, s. 470)

Následující ukázka demonstruje systém prefixů a sufixů, který je analogický v angličtině i češtině a opět vychází z latiny a řečtiny:

Sufix:

- -ology (angličtina) – -ologie (čeština)
  - z řeckého *logos / logie* (věda, nauka)
  - Příklady:  
physiology / fyziologie, pathology / patologie

Prefix:

- Hyper- (angličtina) – Hyper- (čeština)
  - z řečtiny, znamená *více, přes, nadbytečný, nadměrný*
  - Příklady:  
Hyperfosforilation / Hyperfosforylace

#### 2.2.4. Substituce termínů

Z hlediska terminologie spočívá část práce překladatele odborných textů v nahrazování (substituování) termínů výchozího jazyka termíny cílového jazyka: „...Lze hovořit o pouhém překódování, tj. mechanickém převedení do jiného jazykového systému“<sup>16</sup>. U některých termínů není nutné, aby překladatel rozuměl nebo měl představu, co daný termín představuje, protože slovníkový ekvivalent je v daném případě adekvátní. Pravidlo nahrazování termínů lze aplikovat pouze v některých případech a překladatel si musí být řešením v cílovém jazyce jistý.

Jako příklady termínů, které lze přeložit výše zmíněným překódováním termínů jazyka výchozího, lze uvést<sup>17</sup>:

angličtina:

magnetic resonance

neuronal integrity

biological markers

metabolism

čeština:

magnetická resonance

neuronová integrita

biologické markery

metabolismus

Pro správný překlad ale není dostačující pouze lingvistická průprava a znalost několika termínů: „... překladatel odborného textu musí být rámcově obeznámen s danou tematikou a v potřebném rozsahu ovládat terminologickou soustavu v obou jazycích. Problém starý téměř jako překládání samo. Nicméně zatím se nedaří vypracovat takovou koncepci výuky a výchovy překladatelů a tlumočnicků odborného textu, která by vycházela z nutnosti dvojí kompetence (jazykové a odborné)...“<sup>18</sup>

Překladatelovy znalosti musí být natolik adekvátní, aby se uměl rozhodnout který termín je možné „jen“ substituovat a kterému musí věnovat větší pozornost: „Internacionalismy jsou na jedné straně výhodné, na druhé straně mechanické převádění takových faux amis může být pro

---

<sup>16</sup> HANÁKOVÁ, M. Termín z hlediska překladu odborného textu. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 44 – 57. ISBN 978-80-7368-801-1

<sup>17</sup> Následující příklady již byly vybrány z celého textu, ne pouze z abstraktu.

<sup>18</sup> HRDLIČKA, M. Odborný text a jeho translace. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 67 – 74. ISBN 978-80-7368-801-1

překladaatele nebezpečné. Např. *some techniques* nejsou *některé techniky* ale spíše *metody*, ...“<sup>19</sup>

Jako příklad z textu o biologických markerech lze uvést pojem *osmolite* (angličtina), který by se podle předchozího pravidla substituování dal přeložit do češtiny jako *osmolit*. Ve významu, jaký má *osmolite* ve výchozím textu a celkovém lékařském kontextu se v českém jazyce termín *osmolit* nepoužívá. Po konzultacích s několika odborníky (i českými lékaři, kteří působí v USA) jsme dospěli k závěru, že adekvátním překladatelským řešením pro *osmolite* je *osmoticky aktivní látka*.

Stejně tak *healthy controls* ve výchozím textu nelze přeložit jako *zdravé kontroly*. Toto slovní spojení se v textu objevuje ve výčtu rozdílných skupin pacientů (*AD patients, MCI patients and healthy controls*), kteří jsou zapojeni do klinické studie. Proto v tomto případě mluvíme o *kontrolní skupině zdravých osob*.

---

<sup>19</sup> KNITTLOVÁ, Dagmar. Funkční styly a překlad: Styl vědy a techniky. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 5.2, s. 148 – 168. ISBN 978-80-244-2428-6,

## 2.3. Typologické rozdíly mezi angličtinou a češtinou

### 2.3.1. Analytičnost versus syntetičnost

Při srovnávání angličtiny a češtiny vycházíme ze základní charakteristiky analytičnosti a syntetičnosti obou jazyků: „Angličtina jako izolační analytický jazyk má více výrazů analytických, víceslovných a současně také často explicitnějších než čeština, syntetický jazyk flexivní.“<sup>20</sup>

Z hlediska terminologie je zajímavé srovnání základních charakteristik jazyka anglického a českého. Následující příklady ukazují rozdíly mezi analytickou angličtinou a syntetickou češtinou:

Příklady z textu:

<u>angličtina:</u>	<u>čeština:</u>
drug treatments	léčiva
large-scale	rozsáhlé
will affect	ovlivní

V textu lze najít i opačné příklady, kdy je čeština explicitnější a popisnější než angličtina:

<u>angličtina:</u>	<u>čeština:</u>
healthy controls	kontrolní skupina zdravých osob
osmolite	osmoticky aktivní látka
multivariate	s množstvím proměnných

Víceslovná pojmenování mají v angličtině jiný slovosled než v češtině: „České protějšky anglických jmenných frází se substantivním premodifikátorem bývají nutně alespoň gramaticky explicitnější. Čeština nemá možnost použít stejné sémanticky hutné struktury a přidává přinejmenším předložkový relátor,... který obvykle dodává přesnější informaci.“ (Knittlová 42)

---

<sup>20</sup> DAGMAR, Knittlová. Překlad a rovina lexikální: Rozdíly Formální. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 2.3.1, s. 42 - 47. ISBN 978-80-244-2428-6.

Často dochází i ke změně slovních druhů v cílovém textu, čímž se zachová dynamičnost původního textu:

VT: Because AD **progresses slowly** and treatment effects may only be manifest as a **bowling** or **halting** of progression, precise measurement of small ganges is crucial to the design of clinical protocols with reasonable durations of therapy nad achievable numbers of patients.

CT: Protože **progrese** ACh je **pomalá** a léčebné účinky se mohou projevit pouze jako **zpomalení** nebo **zastavení** progrese, je při navrhování klinických protokolů s přiměřenou dobou trvání terapie a dosažitelným počtem pacientů přesné měření malých změn rozhodující.

- První příklad je sloveso *progress*, které se změnilo na substantivum *progrese* v cílovém jazyce.
- Dalším příkladem je změna adverbia *slowly* na adjektivum *pomalá*.

## 2.4. Syntax

Při překladu odborného textu je důležité předat veškeré informace. Stylistická složka je podřízena sémantické a tomu je také uzpůsobena práce překladatele. „ Při výběru příslušného ekvivalentu musí překladatel počítat s rozdíly mezi gramatickými a sémantickými strukturami obou jazyků. Tyto rozdíly lze překlenout pomocí překladových transformací ...“

Oldřich Man ve svém příspěvku Otázky ekvivalence v odborném překladu<sup>21</sup> rozlišuje transformace gramatické (ty, které se týkají struktury jazyka) a lexikální (lexikálně-sémantické struktury). V rámci odborného překladu pracujeme s transformací gramatickou. Dochází ke změnám syntaxe (funkční větná perspektiva), změnám slovních druhů, atp.

Součástí gramatické transformace jsou také jazykové šablony, tj.: „ustálený, standardní obrat (spojení slov ale i celá věta) daný v určité funkční oblasti konvencí, který vstupuje do projevu jako ústrojný a konstrukčně hotový.“<sup>22</sup> Jako příklady jazykových šablon z textu o bimarkech lze uvést tyto: *Za prvé by umožnil... First, it would enable...; Zdá se, že... (They) appear to...; Totéž platí pro... The same applies to...; vektorové pole s množstvím proměnných... multivariate vector field...;*

Příznakový je častý výskyt předložky *of* v anglické větě čímž angličtina kompenzuje skloňování, kterého pro změnu využívá čeština.

Srovnání anglické věty s předložkami *of* a jejím českým protějškem:

angličtina:

The utilization **of** functional magnetic resonance imaging (fMRI) allows for measurement **of** brain activation during cognitive tasks at a high level **of** resolution without any radiation exposure to the patient.

čeština:

Použití funkční magnetické rezonance (fMRI) umožňuje měření aktivity mozku během plnění kognitivních úkolů ve velkém rozlišení, aniž by byl pacient vystaven jakémukoliv záření.

---

<sup>21</sup> MAN, Oldřich. Otázky ekvivalence v odborném překladu. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 130 – 135. ISBN 978-80-7368-801-1

<sup>22</sup> MAN, Oldřich. Otázky ekvivalence v odborném překladu. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 130 – 135. ISBN 978-80-7368-801-1

### 2.4.1. Jmenné řetězce

V angličtině všeobecně je velký výskyt jmenných řetězců (skupiny dvou i více slov nominální slovnědruhové kategorie, která dohromady označují jeden pojem): „Jmenné řetězce – noun groups – mohou být značně dlouhé... Jejich české protějšky jsou opatřeny vesměs pre- i postmodifikátory s předložkovým připojením.“<sup>23</sup>

Příklady nominálních řetězců z textu a jejich český překlad:

Angličtina:

- 1) Lipid peroxidation
- 2) High-resolution magnetic resonance
- 3) Automated data-driven neuroimaging methods
- 4) Voxel-based volumetry
- 5) Multivariate principal component analysis
- 6) Glial cell marker
- 7) Amyloid beta peptides
- 8) The ability to diagnose

Čeština (překlad výše uvedených anglických protějšků):

- 1) Peroxidace lipidů
- 2) Magnetická rezonance s vysokým rozlišením
- 3) Automatizované neuro-zobrazovací metody řízené daty
- 4) Volumetrie založená na voxelech
- 5) Analýza hlavních komponent s množstvím proměnných
- 6) Marker gliových buněk
- 7) Peptidy amyloidu beta
- 8) Schopnost diagnostikovat

#### 2.4.1.1. Jmenné řetězce – dešifrování

V anglickém textu se vyskytuje velké množství (někdy velice dlouhých) jmenných řetězců, které v českém překladu mohou mít odlišnou strukturu a někdy je obtížně tyto jmenné řetězce správně interpretovat: „Pro

---

<sup>23</sup> DAGMAR, Knittlová. Překlad a rovina lexikální: Rozdíly Formální: Jmenné řetězce a předložkové vazby. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 2.3.1, s. 42 - 47. ISBN 978-80-244-2428-6.



interpretaci je samozřejmě důležité vzájemné postavení juxtaaponovaných substantiv (určující + určovaný, premodifier + head)... Ve většině případů závisí každý premodifikátor sémanticky i syntakticky na následujícím určovaném členu (dešifrujeme zprava doleva – *a retired company director : ředitel společnosti v důchodu,...*)<sup>24</sup>

Čeština velmi často potřebuje více slov, aby vyjádřila totéž, co je vyjádřeno v angličtině: „Čeština musí ve většině případů sémantické kondenzáty převádět na explikativní, popisné ekvivalenty, které jsou sice náležitě srozumitelné, ale pro běžné užívání pro svou délku a těžkopádnost ne vždy únosné.“<sup>25</sup>

Příklady jmenných řetězců a jejich českých ekvivalentů z textu o biomarkerech:

angličtina:

čeština:

lipid peroxidation

peroxidace lipidů

- V obou jazycích se jedná o substantiva. Pozice určujícího a určovaného se však liší.

disease-modifying properties

schopnost modifikovat onemocnění

- Případ, kdy se dešifrovalo zprava doleva (viz výše) a kdy místo adjektiva v angličtině je v češtině použito sloveso.

voxel-based volumetry

volumetrie založená na voxelech

- Přídavné jméno ve VT je v CT nahrazeno slovesem, po kterém následuje předložka a substantivum

automated data-driven

automatizované neuro-zobrazovací

neuroimaging methods

metody řízené daty

- Spojení ve VJ je opět nutné částečně dešifrovat zprava doleva. Základem jsou neurozobrazovací metody. Podle kontextu

---

<sup>24</sup> DAGMAR, Knittlová. Překlad a rovina lexikální: Rozdíly Formální: Jmenné řetězce a předložkové vazby. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 2.3.1, s. 42 - 47. ISBN 978-80-244-2428-6.

<sup>25</sup> DAGMAR, Knittlová. Funkční styly a překlad: Styl vědy a techniky. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 5.2, s. 42 - 47. ISBN 978-80-244-2428-6.

v následujícím odstavci se jedná o automatizované metody. Tyto jsou navíc řízeny údaji (založeny na výsledcích určitých metod).

angličtina: multivariate principal component analysis

čeština: analýza hlavních komponent s množstvím proměnných

- Opět je nutné dešifrovat zprava. Navíc *multivariate* v češtině nemá jednoslovný protějšek, ale překládá se opisem *s množstvím proměnných*.

## 2.4.2. Slovosled

Jedním z hlavních systémových rozdílů je slovosled, se kterým souvisí také funkční větná perspektiva (aktuální členění větné) a postavení téma a réma ve větě.

„V slovosledné realizaci aktuálního členění jsou mezi angličtinou a češtinou některé rozdíly vyplývající z toho, že se v češtině uplatňuje výrazná tendence k řazení větných členů podle stupně výpovědní dynamičnosti, kdežto v angličtině proti větné linearitě často působí gramatická struktura věty.“<sup>26</sup>

Nesprávná interpretace může v cílovém textu způsobit nejasnosti nebo dokonce chyby a překladatel musí při své práci zohlednit mnoho faktorů: „Rozdílnost využití syntaktických prostředků v angličtině a v češtině může mít významný vliv na vyznění výchozího a cílového textu. ... Nezanedbatelnou roli ovšem hraje i příslušnost textu k funkčnímu stylu. V žádném případě by překladatel neměl bez zvážení rozdílného úzu a tendencí v angličtině a v češtině kopírovat půdorys výchozího textu.“<sup>27</sup>

V textu o biologických markerech je velké množství dlouhých souvětí, ve kterých je někdy obtížné určit, co je hlavní téma a co je réma, angličtina někdy umožňuje nejednoznačnou (dvojitou) interpretaci toho, co je opravdu hlavním klíčovým tématem a co je réma a kdy je obrácené postavení téma a réma záměrem autora a má speciální sémantický význam.

---

<sup>26</sup> DUŠKOVÁ, Libuše et al. Vztah k slovosledu k aktuálnímu členění větnému. In *Mluvnice současné angličtiny na pozadí češtiny*. 3. vydání, dotisk. Praha: Academia, 2006. Kapitola 14.31, s. 528 – 530. ISBN 80-200-1413-6.

<sup>27</sup> DAGMAR, Knittlová. Překlad a rovina gramatická. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 3, s. 121 - 125. ISBN 978-80-244-2428-6.

Velký rozdíl je také v základní skladebné dvojici – podmět a přísudek. V angličtině je jejich pořadí neměnné a navíc v angličtině neexistuje nevyjádřený podmět: „Příznačný rys anglické oznamovací věty je postavení podmětu před slovesem. V češtině je vzájemné postavení podmětu a přísudku volné, podmět může stát před i za slovesem (podle stupně výpovědní dynamičnosti),...“<sup>28</sup>

Příklady z textu<sup>29</sup>:

VT: Approximately 30 phosphorylation epitopes have been detected in AD.

CT: U Alzheimerovy choroby bylo objeveno přibližně 30 fosforylačních epitopů.

- Tématem je Alzheimerova choroba a rématem je počet fosforylačních epitopů. Réma jakožto nová a podstatná informace v této větě je v českém slovosledu na konci věty, ale v angličtině je na začátku věty.

VT: A combination of various p-tau subtypes did not provide improved results in distinguishing between the Gross due to ceiling effects.

CT: Kvůli stropovému efektu neposkytovala kombinace různých podtypů pTau pro rozlišování mezi skupinami lepší výsledky.

VT: The three p-tau subtypes presented above were comparable in this respect

CT: V tomto ohledu byly srovnatelné tři podtypy pTau zmíněné výše.

VT: Of more concern, though, are those (potential) cases in which the desired effect on the surrogate is achieved.

CT: Větší pozornost se nicméně věnuje těm (potencionálním) případům, u kterých se na zástupném biomarkeru dosáhne požadovaného účinku.

---

<sup>28</sup> DUŠKOVÁ, Libuše et al. Věta oznamovací. In *Mluvnice současné angličtiny na pozadí češtiny*. 3. vydání, dotisk. Praha: Academia, 2006. Kapitola 12.11, s. 310 – 311. ISBN 80-200-1413-6.

<sup>29</sup> Příklady jsou vybrány z kapitoly Hyperfosforylovaný tau protein (pTau) – Hyperphosphorylated tau protein (p-tau), kapitoly Regulační hledisko – The regulatory perspective a kapitoly Diskuze - Discussion

- Na tomto příkladu dochází ke změně v druhé části souvětí. Důležitý je výsledek – požadovaný účinek (desired effect), který stojí v české větě na konci.

VT: There are number of criteria for a biomarker to qualify as a useful tool in the early detection and for the monitoring of treatment effects in AD.

CT: Pro kvalifikaci biomarkeru jako užitečného nástroje pro včasnou detekci a pro monitorování léčebných účinků při ACh existuje několik kritérií.

- Podstatnou informací je zde existence kritérií. Přesto, že se zde pojem kritérií objevuje poprvé, z předchozího kontextu jejich existence vyplývá. Navíc je text určen odborníkům, u kterých lze znalost této skutečnosti předpokládat. V tomto případě jsou kritéria v češtině na úplném konci věty a v angličtině na začátku. Dochází k restrukturalizaci i uvnitř věty: *for a biomarker to qualify* se v češtině změní na *pro kvalifikace biomarkeru*.

VT: Because AD progresses slowly and treatment effects may only be manifest as a bowing or halting of progression, precise measurement of small ganges is crucial to the design of clinical protocols with reasonable durations of therapy nad achievable numbers of patients.

CT: Protože progrese ACh je pomalá a léčebné účinky se mohou projevit pouze jako zpomalení nebo zastavení progrese, je při navrhování klinických protokolů s přiměřenou dobou trvání terapie a dosažitelným počtem pacientů přesné měření malých změn rozhodující.

- Ke změně dochází v druhé části souvětí. Důležitou informací je důležitost přesnosti měření, proto se tato informace v české větě přesune na konec souvětí. V této větě dochází také ke změně slovního druhu. Sloveso *progresses* ve VT se v CT mění na substantivum *progrese*. V druhé větě tohoto souvětí dochází ke změně substantiva (VT) na sloveso (CT)

## 2.5. *Polemika o překladu odborných textů*

Mezi laickou, odbornou i překladatelskou veřejností existují různé názory na překlad odborných lékařských (vědeckých) textů. Tyto názory se v podstatě týkají dvou hlavních oblastí.

Za prvé se vedou spory o náročnosti překladu lékařských textů (viz například odpověď z dotazníku respondenta číslo 17, kde lékařka uvedla, že odborné texty nejsou těžké). Panuje všeobecná představa, že překlad lékařského textu spočívá v pouhém nahrazování anglických termínů českými a protože je v obou jazycích velký vliv latiny, nemůže být překlad tak těžký: „Domníváme se, že jedním z důvodů určitého podceňování překladu odborných textů je to, že se termíny nepřekládají, ale prostě substituuji.“<sup>30</sup> Citaci by možná bylo nutné upravit nebo spíš doplnit: *některé / určité termíny*.

„K tomuto názoru snad může svádět ta skutečnost, že slovník naučné literatury bývá většinou prost konotací a expresivity, že větná stavba je zdánlivě jednodušší a průhlednější. Zdá se tedy, že postačí jen základní znalost jazyka originálu i jazyka překladu.“<sup>31</sup>

I kdyby se většina termínů pouze nahrazovala protějšky CJ, překladatel musí vědět, které termíny nahradit může a které termíny vyžadují větší pozornost. Podceňování překládaného textu může také vést k omylům a nedostatečné koherenci cílového textu. Protože i když překladatel termíny pouze „nahrazuje“, své řešení má opřené o spolehlivý zdroj nebo zkušenosti.

Z toho vyplývá druhá problematika, která se týká vzdělání překladatelů: „... překladatel odborného text musí být rámcově obeznámen s danou tematikou a v potřebném rozsahu ovládat terminologickou soustavu v obou jazycích. Problém starý téměř jako překládání samo. Nicméně zatím se nedaří vypracovat takovou koncepci výuky a výchovy překladatelů a

---

<sup>30</sup> HRDLIČKA, M. Odborný text a jeho translace. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 67 – 74. ISBN 978-80-7368-801-1

<sup>31</sup> DAGMAR, Knittlová. – GRYGOVÁ B. Překlad odborného textu. In *Překlad a překládání*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. Kapitola 6, s. 203 - 213. ISBN 978-80-244-2428-6.

tlumočnicků odborného textu, která by vycházela z nutnosti dvojí kompetence (jazykové a odborné)...“<sup>32</sup>

Je otázkou, jestli bude lépe překládat překladatel s lingvistickým vzděláním, který si v rámci celoživotního vzdělání formou odborných kurzů doplní vzdělání v daném oboru, nebo odborník, který má vzdělání v příslušném oboru a následně si pouze doplní jazykové vzdělání.

Řešením tohoto problému je do jisté míry vzájemná spolupráce překladatelů a odborníků a případy kdy si odborníci svého překladatele podle slov B. Grygové takzvaně *vychovají*.

V případě, že text není z oblasti, na kterou se překladatel specializuje a nemá ani možnost odborné konzultace, měl by v rámci zachování svého dobrého jména a celkové překladatelské etiky takovou zakázku odmítnout.

---

<sup>32</sup> HRDLIČKA, M. Odborný text a jeho translace. In GROMOVÁ, E., HRDLIČKA, M., VILÍMEK V. *Antologie teorie odborného překladu*. 3. aktual. a dopl. vydání, Ostrava: Ostravská univerzita, 2010. s. 67 – 74. ISBN 978-80-7368-801-1

## Závěr

Text *Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease* je odborný lékařský text, který lze zařadit mezi exaktní vědy. Přesto, že je v textu patrný vliv latiny i řečtiny, nespočívá překlad textu pouze v nahrazování těchto termínů jejich českými ekvivalenty. Také některá souvětí a dlouhé nominální řetězce vyžadují větší pozornost při dešifrování, určení tématu a rématu. V několika případech byla konzultace s odborníkem nezbytná.

Všeobecně je spolupráce překladatelů a odborníků při překladu odborných lékařských textů nutná. Na nutnosti spolupráce se lékaři shodli ve svých odpovědích na otázky dotazníku, které jsou zařazeny jako příloha této práce. Jejich přístup ke spolupráci s překladateli je velice pozitivní, spolupráci vítají.

Překladatel odborných lékařských textů si nevystačí s pouhým lingvistickým vzděláním. Spolupráce s odborníky je často nezbytná a do jisté míry řeší mezeru mezi lingvistickým a odborným vzděláním překladatelů. Pro překladatele je velkou výhodou, pokud rozumí dané problematice, dokáže si představit, co dané termíny nebo pojmy ve skutečnosti znamenají.

To je ovšem otázka odborného vzdělání překladatelů. Pro překladatele lékařských textů neexistují vzdělávací odborné kurzy a odborníci – lékaři – se překladu nevěnují (ať už je důvodem časová tíseň nebo jazyková bariéra). Velkou výhodou pro překladatele odborných lékařských textů je alespoň základní znalost latiny.

Jazykové dovednosti lékařů (hlavně angličtina) se zlepšují, přesto existuje skupina lékařů (a pravděpodobně vždy taková skupina existovat bude), kteří angličtinu (nebo jiný cizí jazyk) neovládají na dostatečné úrovni, a proto přivítají český překlad. Překlad lékařských textů má tedy svůj význam.

Zkušenosti lékařů s kvalitou překladů, s dostatečným množstvím překládané zahraniční literatury a aktuálností překladů se liší podle oboru / specializace. Medicína je obor, ve kterém dochází k novým objevům a pokrokům téměř denně. Lékaři i vědci píší o nejnovějších postupech v léčbě

zákeřných nemocí, nových operačních metodách nebo o vzniku nových onemocnění. Cíl a hlavní smysl těchto nových poznatků je, aby se o nich dozvědělo co nejširší spektrum odborné lékařské veřejnosti a pokud možno s co nejmenším časovým zpožděním. Proto je aktuálnost překládaných textů důležitá.

Překladatel, který se chce věnovat lékařským textům, by měl mít možnost odborných konzultací. Vzdělání v daném oboru je na zvážení každého překladatele. Možná v budoucnu vzniknou speciální kurzy pro překladatele lékařských textů, tak jako tomu je například pro překladatele textů právních.



## **Přílohy**

### ***Zdrojový text překladu***

#### **Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease**

The introduction of biological markers in the clinical management of Alzheimer's disease (AD) will not only improve diagnosis relating to early detection of neuropathology with underlying molecular mechanisms, but also provides tools for the assessment of objective treatment benefits. In this review, we identify a number of in vivo neurochemistry and neuroimaging techniques, which can reliably assess aspects of physiology, pathology, chemistry, and neuroanatomy of AD, and hold promise as meaningful biomarkers in the early diagnostic process, as well as for the tracking of disease-modifying pharmacological effects. These neurobiological measures appear to relate closely to pathophysiological, neuropathological, and clinical data, such as hyperphosphorylation of tau, abeta metabolism, lipid peroxidation, pattern and rate of atrophy, loss of neuronal integrity, and functional and cognitive decline, as well as risk of future decline. As a perspective, the important role of biomarkers in the development of innovative drug treatments for AD and the related regulatory process is discussed.

A large and growing number of new therapeutic compounds aiming at "disease modification" in Alzheimer's disease (AD) are currently under clinical investigation (*Table I*). However, these innovative therapeutic approaches require a variety of novel biomarkers with differentiated roles and functions to ensure objectivity and efficiency of drug development, as well as the initiation and monitoring of drug treatment in patients. Accordingly, new guideline documents from regulatory authorities, such as

the FDA and EMEA, will most likely strongly recommend thorough validation of biological, as well as imaging, candidate markers as primary end points in upcoming phase II and III treatment trials of compounds claiming disease-modifying properties. In this context, the ideal biomarker would serve at

least two purposes.

- First, it would enable early diagnosis, which also relates to early detection of pathophysiology. This is particularly important for “disease modification” and early intervention in a condition that progresses for 5 to 8 years prior to awareness of cognitive loss.

**Keywords:** Alzheimer’s disease; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; biomarker; drug development; disease modification; diagnosis

### **Selected abbreviations and acronyms**

**AD** Alzheimer's disease

**MCI** mild cognitive impairment

**MRI** magnetic resonance imaging

**MRS** magnetic resonance spectroscopy

**PET** positron emission tomography

- Secondly, the biomarker would enable assessment of objective treatment benefit so that the therapeutic regimen could be adjusted according to patient response. Those biomarkers could also serve as objective end points in clinical trials assessing the efficacy of new compounds.

Large-scale, controlled, multicenter biomarker trials are currently being conducted in US, Japanese, Australian, and European Alzheimer networks (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, ie, US-ADNI and EADNI) in an attempt to systematically develop and validate core feasible candidate biomarkers in research areas such as neurochemistry and structural and functional imaging.

To date, a large and increasing number of monocenter studies and an increasing number of more or less controlled multicenter trials have

investigated biomarker candidates for AD. Potential diagnostic biomarkers are measured against the criteria established by expert

	Study	Follow-up	Primary outcomes	Assessment	Other outcomes
<b><math>\gamma</math>-secretase inhibitor/modulator</b>	LY-450139 (Eli Lilly, Phase III) <sup>a,c,e</sup>	21 months	Safety and tolerability; rate of cognitive and functional decline in AD over time	Brain-scanning techniques (FDG-PET, vMRI, AV-45 PET); biochemical measures; ADAS-Cog, CDR, MMSE; NPI; QoI-AD; RUD-Lite; EQ-5D Proxy	Determine levels of peptides in blood and spinal fluid that might relate to Alzheimer's disease; evaluate changes in thinking and memory; evaluate changes in daily living activities; determine levels of study drug in blood and CSF
	NIC5-15 (Humanetics, Phase II) <sup>a</sup>	7 weeks	Pharmacokinetics; safety	Pharmacokinetic analysis; safety assessments including vital signs; physical exam; symptom checklist; complete blood count; serum chemistries; urinalysis; electrocardiogram; ADAS-Cog	Clinician's Global Impression of Change (ADCS-CGIC); Mini-Mental Status Exam (MMSE); Activities of daily living (ADCS-ADL); neuropsychiatric inventory; insulin sensitivity and secretion; biomarkers; ApoE genotyping
	GSI-953 (begacestat) (Wyeth, Phase I) <sup>a</sup>	10 months	Safety	Biomarkers amyloid beta 40 and 42 in CSF	Pharmacodynamics and pharmacokinetics
	GSI-136 (Wyeth, Phase I) <sup>a</sup>	6 months	Safety and tolerability		Pharmacokinetics as evaluated from the blood and urine concentrations of GSI-136; pharmacodynamics as evaluated from the levels of select biomarkers in the blood and the administration of a visual analog scale to measure sedation effects
<b>Immuno-therapy (Active)</b>	ACC-001 (Élan/Wyeth, Phase III) <sup>a,e</sup>	24 months	Safety and tolerability	Cognitive and functional measures	Immunogenicity of each dose level of ACC-001 with or without QS-21 in subjects with mild to moderate AD
	CAD-106 (Novartis/Cytos, Phase II) <sup>a</sup>	52 weeks	Tolerability and safety assessments; antibody titers	Physical/neurological examination; ECG; vital signs; standard and special immunological laboratory evaluations; MRI; EEG; AE/SAE monitoring; IgM and IgM titers against amyloid and carrier protein	Immune response; cognitive and functional assessments
	V950 (Merck, Phase I) <sup>a</sup>	4 years	General safety and tolerability		Immunogenicity
	Affitope AD01 (Affiris, Phase I) <sup>a,g</sup>	12 months	Tolerability		Immunological and clinical efficacy (evaluated in an explorative manner)
	Affitope AD02 (Affiris, Phase I) <sup>a,g</sup>	12 months	Tolerability		Immunological and clinical explorative manner)

**Table I.** Potential disease-modifying and amyloid-targeting agents in development. Sources: a, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); b, [www.neurochem.com](http://www.neurochem.com); c, [www.lilly.com](http://www.lilly.com); d, [www.cornell.edu](http://www.cornell.edu); e, [www.phrma.org](http://www.phrma.org); f, [www.regentherapeutics.com](http://www.regentherapeutics.com); g, [www.affiris.com](http://www.affiris.com)

	Study	Follow-up	Primary outcomes	Assessment	Other outcomes
	PF-04494700 (Pfizer, Phase I) <sup>a</sup>	18 months	Efficacy; safety and; tolerability	Adverse events; vital signs; physical exam; neuro exam; 12-lead ECG; lab tests (hematology, blood chemistry, urinalysis); MRI	Effects of PF 04494700 on potential biomarkers of RAGE inhibition and amyloid imaging (AV-45, F18 PET); potential dose response of PF 04494700; Pharmacokinetics and pharmacodynamics
Imuno-therapy	NIC5-15 AAB-001  (bapineuzumab) (Élan/Wyeth, Phase II) <sup>a</sup>	24 months	Safety assessments	Vital signs; Weight; Clinical laboratory tests; electrocardiograms [ECGs]; brain magnetic resonance imaging [MRIs]; physical and neurological examinations; infusion site assessments	Blood levels of administered study drug; cognitive and functional assessments
	Gammagard (IvIG (Baxter/Cornell Phase III)) <sup>a,d</sup>	18 months	Cognition and global function	ADAS-Cog; ADCS-CGIC; 3MS; ADCS-ADL; NPI; GDS; QOL; ADCS; pharmacoeconomic assessment; plasma and CSF anti-amyloid antibody titers; plasma and CSF beta amyloid levels; FDG cerebral glucose utilization; PIB cerebral amyloid distribution (PET); PK11195 microglial activation (PET); adverse event frequency and severity	Pharmacodynamics and pharmacokinetics
	LY-2062430 (solanezumab) Eli Lilly, Phase II) <sup>a</sup>	6 months	Adverse events		To determine the plasma pharmacokinetics of LY2062430; to evaluate the pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationships between LY2062430 concentrations and plasma peptide amyloid beta concentrations; to evaluate the changes in thinking and memory
	GSK933776A (GSK, Phase I) <sup>a</sup>	52 weeks	Safety, tolerability immunogenicity	Physical and neurological examination; brain MRI; cognitive status; laboratory parameters; ECG; vital signs	Pharmacokinetic parameters; pharmacodynamic effects; effect on plasma and CSF biomarkers; titre and neutralizing activity of antibodies
	R1450 (Roche, Phase I) <sup>a</sup>	24 months	Safety; tolerability; pharmacokinetics in plasma; pharmacodynamics	AEs; Laboratory parameters; vital signs	CSF biomarkers; clinical efficacy parameters

	Study	Follow-up	Primary outcomes	Assessment	Other outcomes
<b>Aggregation</b>	Tramiprosate	18 months	Safety, efficacy and	ADAS-Cog.; CDR, MRI	Brain volume change from baseline as measured by MRI
<b>Inhibitor</b>	(3APS) (Neurochem, Phase III) <sup>a,b</sup> (Pfizer, Phase I) <sup>a</sup>		disease-modifying potential		
	AZD103 (Élan/Transitio, Phase II) <sup>a,e</sup>	18 months	Safety and tolerability; cognitive and functional measures		Cognition (memory, language, reasoning); function (activities of daily living)
	Colostrinin <sup>TM</sup> (O-CLN) (ReGen Therapeutics, Phase II) <sup>f</sup>	30 weeks	Efficacy; tolerability	ADAS-Cog; CGIC; IADL; MMSE; Global Deterioration Scale; Geriatric Depression Scale; ADAS-Non Cog; gradation of overall patient response	

consensus conferences. These guidelines specify that a biomarker should reflect a neuropathological characteristic of AD and should be validated in patients with a neuropathological diagnosis. The sensitivity of the “ideal” biomarker to detect AD should be at least 85%. Its specificity to differentiate AD patients from controls of the same age and from patients with other forms of dementia should be at least 75%. In clinically diagnosed populations, a higher level of specificity for biomarkers will not be able to be achieved for methodological reasons, as even the gold standard, the clinical diagnostic criteria, cannot be absolutely specific. The same applies to controls of the same age, as some of them might have undetected incipient preclinical AD. In large groups, this will inevitably affect the specificity of the results of even the best mechanistic biomarker.

In contrast to early detection of pathology, application of biomarkers to map treatment effects is still at an early stage. An overview of the current literature provides an initial indication that treatment effects may indeed be reflected at the biomarker level. However, results are still inconclusive. In several cases, biomarker studies have led to unexpected results that opened up new questions; the answers to these questions will probably enhance our understanding of the pathophysiology of AD in the future. Further studies on core candidate

markers will probably show that some presumed pathomechanisms of marker regulation and expression are more differentiated and complex than currently supposed.

This paper will present an overview of the most promising findings relating to biomarkers which can be assessed in vivo. A particular focus will be on biomarkers that have already been evaluated on clinical samples (eg, using structural and functional imaging methods or analysis of cerebrospinal fluid and plasma/serum). At the end of the article, a short discussion on the regulatory and industrial perspective of the topic will also be provided.

Biomarkers derived from neuroimaging  
Structural magnetic resonance imaging  
(morphometry)

High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) determines structural changes in the brain in vivo. Significant atrophy of the hippocampal formation, entorhinal cortex, and parahippocampal gyrus can be demonstrated by MRI, even in the preclinical stages of AD, and predict later conversion to AD with about 80% accuracy. Manual volumetric methods are currently the gold standard to determine the hippocampal volume, but they are time-intensive. Hippocampal volumetry is the best-established structural biomarker for AD, particularly for early diagnosis, and appears to be suitable for risk stratification in mild cognitive impairment (MCI) cohorts in treatment trials. Controlled multicenter diagnostic studies are currently being conducted on manual hippocampal volumetry within the German Dementia Network to establish whether this method would be reliable and accurate for broader clinical application. However, the procedure is still time-consuming and involves a great deal of manual work, and therefore is not set to become a routine diagnostic test in the foreseeable future.

Several studies have focussed on the temporal rate of change of hippocampal atrophy in AD patients. Atrophy rates of 3% to 7% per annum were demonstrated, while healthy controls show a maximum atrophy rate of 0.9% in old age. Hippocampal volume is thus a core candidate structural

progression marker of AD. The hippocampus volumetry method is already being used as a secondary end point in several pharmacological trials. There are indications that volumetric markers might be approved as surrogate end points and primary outcome variables in trials on drugs claiming disease modification by regulatory authorities such as the FDA and EMEA in the future.

The application of hippocampal volumetry might be further improved in the short term by implementing semiautomated and fully automated analysis procedures. Automated methods which have a good correlation with manual measurements and reduce the measurement time from 2 h to 30 min are now becoming available. However, the automated protocols of hippocampal volumetry in AD patients still need to be comprehensively validated.

#### *Volumetry of the entorhinal cortex*

Another very promising anatomical structure for the early diagnosis of AD is the entorhinal cortex, which lies adjacent to the hippocampus. This area is hypothesized to be affected by the neurodegenerative process at a particularly early stage. Studies have shown that entorhinal cortex volumetry is unlikely to provide any additional benefit in patients with manifest AD; however, at the MCI stage, it may gradually improve prognostic efficiency by a few percent compared with hippocampal volumetry. However, it should be reflected that entorhinal cortex volumetry is even considerably more laborious than hippocampal volumetry, and that no automated procedures are available for this structure yet. Sufficient data have not yet been obtained to assess whether entorhinal cortex volume does indeed offer an additional benefit over hippocampal volume as a surrogate end point to evaluate the efficiency of a particular treatment.

#### *Automated data-driven neuroimaging methods*

Due to the laborious nature of initial manual volumetric methods, various automated methods have been developed over the past years to demonstrate change in brain structure and morphology in AD patients more efficiently, and in some cases using hypothesis- and rater-independent

approaches. One of the best-established methods is the automated measurement of the whole brain volume over time, which is already being used as a secondary end point in clinical treatment trials. This method demonstrated an atrophy rate of approximately 2.5% whole brain volume reduction in AD patients over the course of 1 year, compared with only 0.4% to 0.9% in healthy controls. However, the heuristic value of this method is limited, as only global effects can be recorded without providing information about regionally differentiated effects.

#### *Voxel-based volumetry*

The most commonly investigated method to date is voxel-based volumetry (VBM), which consistently shows a reduction in the cortical gray matter in the region of the mediotemporal lobes and lateral temporal and parietal association areas in AD patients. In MCI subjects, involvement of the mediotemporal lobe and lateral association areas of the temporal and parietal lobes was demonstrated using VBM. Interestingly, significant atrophy of mediotemporal, laterotemporal, and parietal association areas was observed in a genetic risk model, even years before clinical symptoms were manifested, indicating preclinical neurodegeneration in the neocortical association areas. This adds to the commonly used neuropathological staging model, which hypothesizes primarily early preclinical mediotemporal changes. One study demonstrated a considerably different pattern of cortical atrophy between patients with MCI who went on to develop AD in the subsequent clinical course and those whose cognitive performance remained stable. The patients who converted to AD showed a pattern of atrophy that was largely consistent with that of early AD. However, VBM offers no direct way of making an individual diagnosis as it is always based on group statistics.

#### *Deformation-based morphometry*

While VBM transforms brain images into a standard space, thus compensating for global differences in the position of the head and the size



of the brain, but preserving local differences in the distribution of the cortical gray matter that can then be used as a basis for detecting group differences, deformation-based morphometry (DBM) transforms the brain volumes at high resolution to a standard template brain, thus completely eliminating the anatomical differences between the brains. The anatomic information then is no longer found in the MRI images themselves, but instead in the deformation fields that are required to transform the patient's brain into a standard brain. These deformation fields offer a multivariate vector field of localization information, from which regional volume effects can be extrapolated. In a recent study using multivariate principal component analysis, DBM was used to calculate an individual risk for the presence of AD in MCI subjects. This method allowed a group separation of about 80% between AD patients and healthy controls. Interestingly, the accuracy in distinguishing between MCI subjects who developed dementia over a period of 1<sup>1/2</sup> years, and MCI subjects whose cognitive performance remained stable over time was 70% to 80%. This method may thus be used for individual risk prediction. It has yet to be applied more extensively to a larger number of MRI scans.

#### *Analysis of cortical thickness*

Another interesting automated method involves determining the cortical thickness of the neocortical association areas and the entorhinal cortex. Group separation showed an accuracy of more than 90% in distinguishing between AD patients and healthy controls. However, this method has yet to be evaluated in an independent group, and the accuracy of this method in predicting conversion to AD in MCI subjects has not yet been studied.

#### *Imaging the cholinergic nuclei in the basal forebrain*

The imaging of structural changes in the region of the cholinergic nuclei of the basal forebrain was recently established using a combination of automated methods with regional information. The cholinergic projections from the basal forebrain to the cortex are affected early on in AD. An MRI-

based method showed a signal reduction in the region of the lateral and medial nuclei of the basal nucleus of Meynert for the first time in vivo.

### **Functional magnetic resonance imaging (fMRI)**

The utilization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) allows for the measurement of brain activation during cognitive tasks at a high level of resolution without any radiation exposure to the patient. There have been many studies that have examined brain activation changes in MCI subjects compared with AD, for the development of a marker of early AD. One new approach has been to investigate changes in the functional connectivity between regions of an activated network. Functional connectivity gives a measure of the linear association between two regions and is a function of the phase relationship between the regions' signals. An investigation of functional connectivity in MCI subjects have shown that there are widespread changes in functional connectivity of the fusiform gyrus to other visual processing areas, and areas within the ventral and dorsal visual pathways.<sup>38</sup> The changes in functional connectivity preceded differences in brain activation between the MCI and healthy control group. Given that cognitive function requires a high level of integration across the network subserving cognitive function, it suggests that the first factor that may be altered in the brain by the putative AD neuropathology is the integration across a neural network. In addition, it has been found that the activation level within the fusiform gyrus was more strongly correlated to the gray matter density in the ventral and dorsal visual pathways compared with the healthy controls, further suggesting that changes in the entire network affect activation within a network region. A study of working memory in AD patients provides further evidence that cognitive decline in AD is due to a breakdown in the integrated activity of a network. When subjects performed a working memory task, the functional connectivity between the frontal lobe and the hippocampus was disrupted in the AD patients and they recruited a different network that included the amygdala, prefrontal regions, and anterior and posterior cingulated gyrus to perform the task. The activation in the frontal lobes of the healthy controls showed strong correlation with posterior cortical areas, while in the AD patients the

frontal lobe activity was primarily correlated with other frontal regions. In a follow-up study with semantic and episodic memory task, it was shown that the different network in the AD patients represents a compensatory mechanism as the activity in the network was correlated with memory performance.

Recent work also suggests that cognitive performance is not only a function of a single network, but that the interaction between networks plays a role in cognition. In an associative memory task performed by mild AD patients, MCI subjects, and healthy controls, it was shown that activation of the hippocampus and deactivation of medial and lateral parietal regions was reciprocal. The hippocampus was part of a network that included regions in the occipital- temporal lobes and frontal lobes while the deactivation in the parietal regions was part of the default network that includes the posterior cingulate and medial frontal lobe regions. The activation in the memory network and the deactivation in the default network were linearly correlated, providing evidence that the activation dynamics in the two networks are directly connected. The level of deactivation of the default network during a cognitive task differed among healthy controls, MCI patients, and AD patients.

Investigation of the default network measured during fixation (no task) has shown altered functional connectivity between the left and right hippocampus to the rest of the brain in AD patients compared with healthy controls. This raises the possibility of utilizing the default network to quantify the functional impairment in the brain without using a cognitive task. In particular, Wang and colleagues found that the functional connectivity between the hippocampus and visual cortices was impaired, further supporting the results of impaired functional connectivity found during a visual matching task in MCI patients. In addition, the functional connectivity between the hippocampus and posterior cingulate are strongly disrupted in AD patients.

The network connectivity also can be investigated using diffusion tensor imaging (DTI), which provides a measure of the structural integrity of the white matter tracts connecting regions of the brain. Recent application of DTI with AD patients has found decreases in the structural integrity of

the white matter tracts in the corpus callosum, cingulum, and fornix, and frontal, temporal, and occipital lobe white matter areas. The integration of fMRI with DTI to investigate changes across a neural network has the potential to be a very powerful tool to aid in the development of a marker for AD. However, previous studies assessing the potential of fMRI changes to serve as a marker for early pathology and for potential treatment effects in AD are still in a pilot stage including only small samples. Results need to be replicated in larger samples using prospective and longitudinal study designs.

### **Magnetic resonance spectroscopy**

One common finding reported in the magnetic resonance spectroscopy (MRS) literature as associated with AD is a decrease in N-acetyl-aspartate concentration (NAA) and its ratio to creatine (Cr).<sup>51-54</sup> A positive correlation between NAA, and NAA/Cr, and Mini Mental State Examination (MMSE) scores in neurodegenerative disorders has also been reported. NAA is a free amino acid, present in the brain at relatively high concentrations (8 to 12 mM/kg wet weight). Its function is poorly understood, but it is believed to act as an osmolite, a storage form of aspartate, and a precursor of N-acetyl- aspartate-glutamate. Given that NAA is predominantly intraneuronal, it has been widely used as a marker of neuronal density. Observations suggesting that disruption of mitochondrial energy metabolism leads to a reversible drop in NAA, however, lead to the conclusion that NAA levels may more accurately reflect neuronal dysfunction rather than neuronal loss.

A second finding reported in the literature as associated with AD is an increase in the myo-Inositol (mI) concentration, as well as its ratio to creatine. mI is a cyclic sugar alcohol, whose role in the brain is not well understood. It is generally believed that mI is an essential requirement for cell growth, an osmolite, and a storage form for glucose. It has also been proposed as a glial cell marker. Normal concentrations of mI range from 4 to 8 mmol/kg wet weight.

Given the importance of developing surrogate markers for AD diagnosis, ways to improve the performance of MRS-based methods have

been proposed. The use of metabolite tailored pulse sequences has been proposed for AD diagnosis and treatment. Such pulse sequences are optimized for measurement of some metabolites (eg, NAA and mI) while degrading performance for acquisition of data from others. Although improvements in data acquisition and quantification protocols are bound to significantly reduce measurement variability for MRS data, it is unlikely that such methods will ever acquire the sensitivity and specificity needed to diagnose or monitor treatment in AD on an individual patient basis. The limited chemical shift range for proton MRS (~5 ppm) leads to the existence of a very narrow range for chemical signatures of hundreds of aminoacids and chemical compounds found in human brains. In practice, only a limited number of them (of the order of 10), characterized by large concentrations (>1 mM) and favorable spectral signatures, can be accurately measured in vivo in a clinical setting. This fact can lead to reduced specificity, as many neurological diseases or disease stages can be characterized by similar changes in the concentrations of the metabolites that can be measured accurately. Secondly, MRS measurements performed in vivo can never become more repeatable than measurements performed in phantoms; for most metabolites, measurement repeatability in vitro is limited to 2% to 3%. Consequently, assuming that this limit is reached in vivo, changes on the order of ~5% in metabolite concentrations will be needed on an individual patient basis, in order for this change to be attributed to changes due to disease or treatment. Unfortunately, natural variability of baseline states of different persons is within this range, preventing diagnosis of the disease using this approach. Moreover, such small changes from the baseline state of one person might require more than a few weeks of drug treatment, if trying to decide whether a treatment works or not. On the upside, however, MRS measurements are short, noninvasive, and can easily yield quantitative results with commercially available data analysis programs. Such MRS-based approaches for monitoring disease response to treatment can prove invaluable for phase II clinical trials, by allowing a significant reduction of the number of enrollees.

### **Positron emission tomography**

Positron emission tomography (PET) using 18fluorodeoxyglucose (18FDG) is used to study cortical metabolism. In AD patients, 18FDG-PET shows a typical pattern of reduced cortical uptake in the region of the temporal and parietal association cortex, particularly in the region of the posterior cingulum; in mild-to-moderate stages of AD, prefrontal association areas are affected as well.

MCI subjects already show – to a lesser extent – a similar distribution of metabolic deficits which can predict conversion from MCI to AD with an accuracy of over 80%. Many researchers regard 18FDG-PET as the gold standard in the in vivo diagnosis of early stages of AD, although this method is not widely available and is relatively expensive. The benefit of 18FDG-PET for differential diagnosis in AD patients is less well validated. Established automated analysis algorithms are already available for PET investigations, providing clinicians with z-score maps for metabolic deviation (for example see ref 68). PET has not yet been used in multicenter treatment trials; however, several monocenter studies have been conducted with PET demonstrating the effect of cholinergic treatment, in particular, on the metabolic pattern in AD patients. A problematic aspect of the majority of the studies is that the analyses are usually based on unblinded treatment arms and that treated responders (according to clinical criteria) were compared with untreated and treated nonresponders. A double-blind study comparing verum- and placebo-treated patients regardless of the clinical effects showed a significant effect of treatment with a cholinesterase inhibitor on cortical metabolism and on the cortical activation. The extent of these effects, however, was considerably smaller than in the previous studies.

A promising approach in PET involves imaging the receptor binding of specific transmitters. By administering positron emitters of labelled receptor agonists or antago-nists, quantitative measures can be obtained on specific transmitter binding and its kinetics on the basis of biophysical models. Compared with healthy controls, this method can be used to indicate reduced or upregulated receptor expression. In recent years, markers of the muscarinergic system have been developed that demonstrate specific reductions in binding in AD patients, but they have not yet been

sufficiently evaluated to allow diagnostic statements to be made. A further interesting marker is the imaging of acetylcholinesterase activity. In one study, a significant effect of treatment with a cholinesterase inhibitor was shown on the expression of acetylcholinesterase in the cortex. Here, sufficient data are not yet available as well to assess the method's potential for diagnostic use or its value as a secondary end point as part of a treatment trial.

Novel markers have recently been developed to image amyloid plaques using PET in AD patients. The most extensively studied radiotracer is Pittsburgh Compound B (PIB), which shows a specifically enhanced uptake in AD patients compared with healthy controls. It is not clear at present, however, whether the diagnostic accuracy of this method may be better than that of the more matured FDG-PET. However, its application in treatment studies to investigate amyloid-modifying strategies as a marker of a biological mechanism would be conceivable.

### **Biomarkers derived from neurochemical CSF analysis**

#### *Amyloid beta peptides*

The discovery that amyloid beta peptide forms the main component of AD plaques primarily with a length of 42 amino acids (A $\beta$ 42) and that it is secreted by cells led to investigations of A $\beta$ 42 in the cerebrospinal fluid (CSF). Around 20 studies have been conducted on some 2000 patients and controls showing a reduction of A $\beta$ 42 by about 50% in AD patients compared with nondemented controls of the same age; the diagnostic sensitivity and specificity levels range between 80% and 90%. In healthy subjects, the concentration exceeds 500 pg/mL in all age groups. It is not clear why A $\beta$ 42 is reduced in AD patients. Compared with other types of dementia, the specificity level is only approximately 60%. An autopsy study demonstrated an inverse correlation between A $\beta$ 42 levels in the CSF and the number of plaques,<sup>80</sup> and it was recently shown that subjects with a positive signal in amyloid positron emission tomography (PET) studies using Pittsburgh Compound B (PIB; see below) had the lowest A $\beta$ 42 values in the CSF. Future studies need to take account of the considerable diurnal fluctuations in A $\beta$  levels in the CSF.

### *Total tau protein (t-tau)*

The main component relating to intraneuronal changes in AD patients is the microtubule-associated tau protein. Abnormal aggregates can only be formed if the tau protein is released from its sites of binding. In AD patients, tau protein is present in a pathological, hyperphosphorylated form. Incidentally, tau pathology can also be observed in other neurodegenerative diseases, but differs from tau pathology in AD patients at the molecular level. Tau protein was quantified in the CSF under the hypothesis that it is released extracellularly as a result of the neurodegenerative process. The methods initially available analyzed all forms of tau regardless of their phosphorylation status at specific epitopes, ie, total tau protein (t-tau).

Around 50 studies have been conducted to date with some 5000 patients and controls, and have all demonstrated an increase in the concentration of t-tau in AD patients by approximately 300% compared with nondemented elderly subjects, and a systematic increase in the concentration with age was observed in the control groups.<sup>85,86</sup> The sensitivity and specificity levels were between 80% and 90% for t-tau as well.<sup>77</sup> In subjects younger than 50 years, the concentrations in the CSF are usually lower than 300 pg/mL, in subjects younger than 70 years lower than 450 pg/mL, and in the over 70s lower than 500 pg/mL. Both t-tau and A $\beta$ 42 were already significantly altered in subjects with mild cognitive impairment (MCI) who are at increased risk of AD over time. Although the AD group could be differentiated from healthy controls of the same age – with a sensitivity of 85% and a specificity of 86% - using a combination of the two markers, the differential diagnosis (classification) between AD and other primary degenerative dementias was unsatisfactory (sensitivity = 85%, specificity = 58%). Therefore, more specific biomarkers were sought.

### *Hyperphosphorylated tau protein (p-tau)*

Approximately 30 phosphorylation epitopes have been detected in AD. Around 1999, the first methods were published and demonstrated concentrations of hyper-phosphorylated tau protein in the CSF. Most of these studies to date have investigated tau protein hyperphosphorylated at



threonine 231 (p-tau231P) and at threonine 181 (p-tau181P), and a few results have been obtained for serine 199 (p-tau199P). A correlation with neurofibrillary neocortical pathology was demonstrated for p-tau231P in the CSF,<sup>88</sup> but not for p-tau181P. Single studies are available on other epitopes as well.

An increase in p-tau has consistently been found in the CSF of AD patients compared with controls. Around 20 studies have been conducted on some 2000 patients and controls with sensitivity and specificity levels of between 80% and 90%. Differences have certainly been observed between the individual p-tau subtypes in distinguishing between the groups. P-tau231P and p-tau181P show better results than p-tau199P in distinguishing AD from control groups and even from other types of dementia. These and other studies suggest that p-tau is promising in distinguishing AD from frontotemporal dementia (FTD), with sensitivity and specificity rates of 85% to 90%. A combination of various p-tau subtypes did not provide improved results in distinguishing between the groups due to ceiling effects. P-tau may also be useful in distinguishing AD from idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). A study found similarly altered concentrations of t-tau and A $\beta$ 42 in both groups compared with controls, while p-tau181P was considerably higher in the AD group only.<sup>92</sup> The sensitivity and specificity rates were higher than 85%. A systematic review discusses what clinical benefit p-tau might offer. The high negative predictive value of p-tau of approximately 90% appears to be particularly significant. This means that normal values rule out the presence of AD with almost 90% probability.

In MCI subjects, high p-tau231P concentrations correlated with a decline in cognitive performance and conversion to AD. Similar results were established for p-tau181P. The three p-tau subtypes presented above were comparable in this respect. High p-tau231P concentrations at the initial examination also correlated with structural disease progression, measured as the rate of hippocampal atrophy in the course of the disease. A recent European multicenter trial on CSF p-tau231 in MCI subjects has shown that the results for p-tau in predicting AD in this risk group are indeed stable and consistent throughout multiple centers. In this study p-tau proved to be a

powerful candidate predictor of AD in MCI subjects even in a very short mean observation interval of only 1 to 2 years. This result is particularly promising regarding clinical use of p-tau by general practitioners or consultants in order to inform patients as early as possible.

A Swedish 6-year study investigated the predictive value of the combined t-tau, A $\beta$ 42, and p-tau181P (defined as a ratio) for AD in a group of 137 MCI patients. AD was able to be predicted in the MCI subjects with a sensitivity of 95% and a specificity of approximately 85%, both with a combination of t-tau and A $\beta$ 42 and with a combination of t-tau and the ratio of A $\beta$ 42/p-tau181P.<sup>99</sup> This suggests that a useful combination of markers may optimize prediction in a more heterogeneous MCI population over a longer observation period.

The single assay methods have been modified by using the Luminex xMAP® technology (Luminex Corp, Austin, TX) based on flow cytometry, which allows several parameters to be determined at the same time; the three biomarker candidates presented here can thus be measured at once using a relatively small volume of CSF. The first multicenter results are promising. Determination of these parameters is implemented both in the US and the European dementia networks. The first round-robin study is currently being conducted.

#### *Novel and emerging approaches*

A particularly promising new approach in the CSF focuses on the detection and quantification of  $\beta$ -secretase (BACE-1), one of the key enzymes responsible for the pathological amyloidogenic cleavage of the amyloid precursor protein (APP). A significant increase was found in BACE-1 concentration and activity in the CSF of MCI subjects compared with healthy controls; subjects with the ApoE  $\epsilon$ 4 risk allele were found to have the highest concentrations. BACE-1 may have added value in early detection, prediction, and biological activity of AD.

Isoprostanes are also being studied as candidate markers of lipid peroxidation. An increase was found in the CSF of MCI subjects compared with controls, and levels also increased over time. With regards to their diagnostic precision, the CSF markers isoprostanes and p-tau performed

better than memory tests. The isoprostanes even improved the results obtained using hippocampal volumetry to distinguish between the groups. However, due to the very demanding analysis method, isoprostanes should still be regarded as a merely scientific approach. This also holds true for the role of apoptosis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in lymphocytes as potential biomarkers for Alzheimer's disease which are currently under investigation.

### **Biomarkers derived from plasma and serum**

The efforts to discover and develop diagnostic biomarkers for AD in peripheral blood, plasma, or serum has to date not led to any core feasible candidate markers that are even close to the diagnostic accuracy achieved by CSF biomarkers. The best-studied candidate biomarker in plasma so far is A $\beta$ , but the findings are contradictory. Some groups have reported high concentrations in plasma of either A $\beta$ 42 or A $\beta$ 40 in AD, although with a broad overlap between patients and controls, whereas most groups find no change. Some studies have also reported high plasma A $\beta$ 42 (but not A $\beta$ 40) in nondemented elderly people who later developed either progressive cognitive decline or AD. Contrary to these data, van Oijen and colleagues recently reported an association between high A $\beta$ 40, low A $\beta$ 42, and risk of dementia, a result that is in general agreement with the findings of Graff-Radford and colleagues, who observed a weak association between low plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio and risk of future MCI or AD in a healthy, elderly population. Apart from disease-related factors, the opposing results may be due to the fact that A $\beta$ 42 is methodologically difficult to measure reliably in plasma. The peptide is very hydrophobic and binds, not only to certain test tube walls, but also to several plasma proteins, including albumin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, lipoproteins, and complement factors. Additionally, it is unclear what effect A $\beta$  oligomerization has on A $\beta$  concentrations in plasma measured by immunochemical assays. Both homo- and heterotypic protein interactions could mask A $\beta$  epitopes, resulting in the measurement of only a fraction of A $\beta$ . This possible confounder might differ between different methods, which could explain some of the contradictory results in the literature. It is still unclear as well whether the disturbed metabolism of

A $\beta$ 42 in the AD brain is reflected by changes in the levels of A $\beta$ , markers in plasma. In fact, A $\beta$  is produced by many different cells in the body and there seems to be no correlation between the levels of A $\beta$ 42 in plasma and CSF. Similarly, other investigations have shown that plasma A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 do not reflect A $\beta$  accumulation in the brains of individuals with AD

### **Combination of biomarkers**

It would seem obvious to combine a specific set of different neurochemical markers or neurochemical markers together with imaging parameters to achieve a more accurate early and differential diagnosis and to compare the validity of the individual methods. In agreement with this view, combined measurements of the CSF t-tau, A $\beta$ 42, and p-tau profile, and regional cerebral blood flow or mediotemporal lobe atrophy demonstrate higher predictive power than either diagnostic approach alone in MCI studies.

Particular combinations or ratios of biomarkers may be useful in answering specific questions; in other words, patterns or rates of change at the neurochemical level may ultimately prove to be optimal. Thus, group separation between AD and vascular dementia patients seems promising using the ratio of A $\beta$ 42 and p-tau. AD could be distinguished from dementia with Lewy bodies (DLB) using the ratios of A $\beta$  peptides of varying lengths (A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 and A $\beta$ 42/A $\beta$ 37) and tau protein. There are also indications that the ratios of various A $\beta$  peptides improve the neurochemical profile for potential diagnostic applications. A combination of amyloid imaging using PIB-PET and t-tau, A $\beta$  peptides, p-tau and potentially BACE-1 in the CSF has been proposed as a possible way to improve imaging of the underlying neuropathology and to cross-evaluate the neurochemical markers. These approaches are currently being pursued.

### **The regulatory perspective**

The use of biomarkers as end points in earlier stages of drug development is well established for regulators, and there are examples to approve medicinal products on the basis of their effects on validated surrogate markers, eg, antihypertensives, or cholesterol-lowering products.

However, these examples have been considered as validated surrogate markers as they allow substitution for a clinically relevant end point. In their validation a link between a treatment-induced change in the biomarker and long-term outcome of the relevant clinical measure was undoubtedly established.

Unfortunately, in AD none of the imaging or neurochemical markers can be considered to be sufficiently validated as a fully developed surrogate end point, thereby making their use as primary outcome measures in pivotal efficacy trials unlikely at this time. Nevertheless, they are already utilized in ways that allow decision-making on further drug development, they can be used as primary prespecified outcome measures in phase II studies (proof of concept, dose-finding) or to better define patient populations at risk (enriched populations likely to respond to therapy) for efficacy trials. In particular, the better definition of homogeneous patient populations with AD may permit clinical studies to be shorter or smaller in size even in phase II, and ultimately, if any of these biomarkers would be found to be acceptable later on as surrogate end points, definitive efficacy trials may also be considerably shorter and/or smaller than studies using more traditional clinical outcomes.

To validate a biomarker with regard to a possible claim of disease modification of AD, we would look for the link between a treatment-induced change in the neuroimaging or neurochemical biomarker and the desired clinical outcome measure and the link between the treatment-induced change in the neuroimaging or neurochemical biomarker and change of the underlying disease process. Additionally, there should be a high plausibility that based on the assumed mechanism of action of a given medicinal product the disease process will be modified (based on, eg, preclinical models). However, if the biomarkers are not fully validated, it is very unlikely that approval will be granted on such unvalidated surrogates as sole primary outcomes, but benefit-risk assessment will be based on classical clinical outcome trials of reasonable size and duration.

Why are regulators so strict on validation of biomarkers? The reliance on the pharmacological effect on a surrogate that has not been adequately validated (that is, for which there has not been shown a strong

correlation between the expected change in the surrogate and a beneficial effect of the drug) is troubled with interpretive uncertainties, eg, it is assumed that an efficacious treatment of AD will slow the progression of medial temporal lobe atrophy measured by MRI. However, in the vaccine trial with AN1792 the extent of brain atrophy increased in patients with antibody response and clinical improvement. This outcome was surprising, and provides evidence that the effects of a treatment (even, potentially, a beneficial treatment) on a chosen surrogate marker can be unpredictable. Of more concern, though, are those (potential) cases in which the desired effect on the surrogate is achieved. If the clinical effects are unknown, concluding that the drug has a beneficial effect for the patients would be based on the assumption that the desired effect seen on the surrogate will translate into the desired beneficial clinical effect. This assumption may be quite wrong, resulting in the approval of a treatment that has no beneficial (or even, perhaps, a deleterious) effect on the patient.

Nevertheless, regulatory bodies like the FDA and EMEA have identified development of biomarkers as high priority in general and particularly in dementia. Neurochemical and neuroimaging biomarkers are considered useful in refinement of diagnostic criteria of AD— and possibly earlier diagnosis—as well as rendering the natural course of disease. To foster innovation in this field extensive collaboration of the different stakeholders is proactively supported by regulators and hopefully will lead to further improvement in qualification and validation of a least some of the biomarkers towards surrogacy in AD.

## **Discussion**

There are a number of criteria for a biomarker to qualify as a useful tool in the early detection and for the monitoring of treatment effects in AD. It needs to have face validity, ie, measure something known to be involved directly in the pathophysiology. It also needs to be detectable early in the disease process; to be quantifiable by an automated method; and to possess a dynamic range relevant to progression in the “natural course” of disease as well as regression due to therapeutic intervention, with sufficiently low variance to measure changes that are small relative to rates of progression or

regression. In clinical trials of drug candidates, such biomarkers would enable enrichment of populations, confirmation of mechanisms of action (MoA), choice of dosing regimen (“dose-ranging”), quantification of treatment benefit, and dose titration to maximize benefit with least risk of adverse events. The enrichment of populations in clinical trials is particularly important due to the long delay in onset of symptoms and the low annual rate of conversion from MCI to mild AD. Because AD progresses slowly and treatment effects may only be manifest as a slowing or halting of progression, precise measurement of small changes is crucial to the design of clinical protocols with reasonable durations of therapy and achievable numbers of patients. Similar factors apply to diagnostic biomarkers being developed for direct patient care. The ability to diagnose AD pathophysiology prior to onset of symptoms will enable earlier intervention, when a patient has the best hope of efficacy and has retained maximum cognitive performance. In addition to their direct clinical benefit for AD patients and caregivers, early-disease biomarkers are also of interest to payers and purchasers of health care. Results of such a diagnostic test can serve as a baseline to quantify treatment benefit by longitudinal comparisons pre- and post-treatment. This will enable individualization of the treatment regimen, leading to optimal outcomes on a per-patient basis. Optimizing outcomes for individuals enables efficient delivery of health care, which in turn frees up resources to broaden access to the latest technology. The projected costs of AD in the US attendant upon aging of the baby boomers are astronomical; it is the development of novel therapeutics and biomarkers, or diagnostics, based on innovative technology, which offers hope to individuals and to society.

In this review, we identified a number of *in vivo* neurochemistry and neuroimaging techniques, which can reliably assess aspects of physiology, pathology, chemistry, and neuroanatomy of AD and hold promise as meaningful biomarkers in the early diagnostic process as well as for the tracking of disease modifying pharmacological effects. These neurobiological measures appear to relate closely to pathophysiological, neuropathological, and clinical data, such as hyperphosphorylation of tau, abeta metabolism, lipid peroxidation, pattern and rate of atrophy, loss of

neuronal integrity, functional and cognitive decline, as well as risk of future decline. On the neurochemical level, CSF concentration of A $\beta$ 42, tau, and Ptau can distinguish subjects with MCI who are likely to progress to AD. They also show preclinical alterations that predict later development of early AD symptoms. Studies on plasma A $\beta$  are not entirely consistent, but recent findings suggest that decreased plasma A $\beta$ 42 relative to A $\beta$ 40 may increase the risk of AD. Increased production of A $\beta$  in aging is suggested by elevation of BACE-1 protein and enzyme activity in the brain and CSF of subjects with MCI. CSF tau and P-tau are increased in MCI as well, and show predictive value. Other biomarkers may indicate components of a cascade initiated by A $\beta$ , such as oxidative stress or inflammation. Other interesting novel marker candidates derived from blood are being currently proposed (phase I). These merit further study in MCI and earlier stages. Manual hippocampal volumetry is currently the best-established biomarker for AD in the field of structural imaging, but due to the laborious nature of the procedure it will only be used in clinical studies for risk stratification of study populations and as an end point for treatment effects in the foreseeable future. Automated data-driven and rater-independent methods are currently being investigated to detect regional changes, namely VBM, DBM, and the measurement of cortical thickness. In the medium term, particularly in combination with multivariate statistical analysis methods, analysis algorithms are likely to be identified that are at least as effective as hippocampal volumetry in the early detection of AD in MCI subjects and will therefore be used in pharmacological studies. However, if secondary preventive treatment approaches are approved in the coming years, the use of these kinds of automated methods for the early detection of AD will be of socioeconomic importance in routine diagnostic practice as well. Besides structural neuroimaging, pilot studies using other neuroimaging approaches such as PET (FDG and PIB), DTI and MRS yielded promising results and should be prospectively applied to larger samples.

Apart from hippocampal volumetry, whole-brain volumetry is currently being investigated as a secondary end point in several clinical studies, and other studies are beginning on whole brain volumetry; however, the validity of this marker is limited. PET has been used as an end point in



single-center studies. Tau protein has also been used as a secondary end point in clinical studies. In an immunization study, discontinued due to serious side effects, a reduction in t-tau in the CSF was observed in the group of antibody responders (development of a defined high antibody titer after vaccination) compared with the placebo group. Interestingly, MRI showed a decrease in whole brain volume in the responder group in this study. Amyloid reduction with consecutive changes in the CSF space is being discussed as a cause, although this interpretation is controversial. Changes in the concentrations of the A $\beta$  peptides in the CSF and plasma were reported after administration of a  $\gamma$ -secretase inhibitor, a potential drug that may modify amyloid pathology. Furthermore, various combinations of neurochemical and neuroimaging biomarkers are currently used in several ongoing clinical trials on substances with potential disease-modifying properties (Table I).

### **Conclusions and perspectives**

A number of neuroimaging candidate markers are promising, such as hippocampus and entorhinal cortex volumes, basal forebrain nuclei, cortical thickness, deformation and voxel-based morphometry, structural and effective connectivity using DTI, tractography, and fMRI. CSF A $\beta$ 42, BACE-1, total tau, and P-tau are substantially altered in MCI and clinical AD. Biomarker discovery through proteomic approaches requires further research. Despite the large number of promising results, biological markers of AD are at various stages of development and clinical evaluation (referred to as development stage I-IV), and have so far not generally been established in clinical routine. In order to approach this goal, large-scale international controlled multicenter trials (such as the US, European, Australian, and Japanese ADNI, and the German Dementia Network) are engaged in phase III development of the core feasible imaging and CSF biomarker candidates in AD. Also, biomarkers are in the process of implementation as primary outcome variables into regulatory guideline documents regarding study design and approval for compounds claiming disease modification. Specific medium-term tasks in biomarker research include validation of the markers in autopsy-confirmed patient groups,

determination of the benefit of biomarkers in the risk stratification of clinical study populations using medico-economic models, and the controlled application of biomarkers in primary care. The aim should be to have early diagnostic markers ready in clinical practice when disease-modifying treatments become available so that those patients who would benefit from these strategies can be identified and treated in time.

To this end, there is a need for thorough and rigorous codevelopment of biological marker candidates with various functions and roles during all stages of drug development. This can only be achieved through planned synergistic collaboration between academic and industrial research partners. Biomarker research in neurodegenerative disorders is a fascinating and fast-developing area; however, much can still be learned by more matured interdisciplinary fields, such as oncology, immunology, and cardiovascular research.

## Glosář

### Zkratky

Anglicky	význam	Česky	význam
AD	Alzheimer's disease	ACh	Alzheimerova choroba
ADAS-cog	Alzheimer's Dementia assesment Scale-cognitive	ADAS-cog	test ADAS-cog
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	ADNI	multicentrická studie Ach ADNI
APP	amyloid precursor protein	APP	amyloidový prekurzorový protein
BACE 1	beta / $\beta$ -secretase	BACE1	beta- / $\beta$ -sekretáza
CDR	Clinical Dementia Rating scale	CDR	kognitivní test CDR
Cr	creatine	Cr	kreatin
CSF	cerebrospinal fluid	CSF	mozkomíšní mok
DBM	deformation-based morphometry	DBM	deformační morfometrie
DLB	Dementia with Lewy bodies	DLB	Demence s Lewyho tělísky
DTI	diffusion tensor imaging	DTI	zobrazení tenzorů difúze
ECG	electrocardiogram	EKG	elektrokardiogram
EMA	European Medicine Agency	EMA	Evropská léková agentura
EQ-	Euro Quality of Life	EQ	kvalita života
FDA	Food and Drug Administration	FDA	americký regulační úřad FDA
FDG	fluorodeoxyglucose	FDG	fluorodeoxyglukóza
fMRI	functional MRI	fMRI	funkční MRI
FTD	frontotemporal dementia	FTD	frontotemporální demence
IgM	Immunoglobulin M	IgM	imunoglobulin M
iNPH	idiopathic normal pressure hydrocephalus	iNPH	idiopatický hypertenzní hydrocefalus
IVIG	intravenous immunoglobulin	IVIG	intravenózní imunoglobulin
MCI	mild cognitive impairment	MCI	mírná kognitivní porucha MCI

MCT	medium-chain triglyceride	MCT	triglyceridy se středně dlouhým řetězcem
MMSE	Mini mental state examination	MMSE	test kognitivních funkcí
MoA	Mechanism of Action	-	mechanismus účinku
MRI	magnetic resonance imaging	MRI	magnetická rezonance
MRS	magnetic resonance spectroscopy	MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
NAA	N-acetyl-aspartate	NAA	N-acetylaspartát
NPI	Neuropsychiatric Inventory	NPI	Neuropsychiatrický inventář
PET scan	positron emission tomography	PET	pozitronová emisní tomografie
pg/ml	picograms per millilitre	pg/ml	jednotka pg/mL (pikogramy na mililitr)
PIB	Pittsburg compound B	PIB	sloučenina PIB
ppm	parts per million	ppm	jedna miliontina celku (částina na 1 milion)
QoL-AD	Quality of life - AD	QoL-ACh	Kvalita života - Ach
RAGE	Receptor for Advanced Glycation	RAGE	receptor pro produkty pokročilé glykace
VBM	voxel - based volumetry	VBM	voxelová volumetrie

## Terminologie

abeta	amyloid beta, abeta, A $\beta$
acetylcholinesterase	acetylcholinesteráza (AChE)
acetylcholinesterase activity	aktivita acetylcholinesterázy
administration of drugs	podávání léků
adverse events	nežádoucí /vedlejší účinky
agonist	agonista
albumin	albumin
allele	alela
Alzheimer's disease	Alzheimerova choroba
amino acid	aminokyselina
amygdala	amygdala
amyloid	amyloid
amyloid beta peptides	peptidy amyloidu beta / beta amyloidové peptidy
amyloid plaques	amyloidní destičky
antago-nist	antagonist
anterior	přední
antibody	protilátka
antibody titre	titr protilátek
antihypertensives	antihpertenziva
apoptosis	apoptóza
as a perspective	výhledově
assess	stanovit, určit
association areas	asociační oblasti
association cortex	asociační kortex
atrophy	atrofie
authorities	úřady
A $\beta$ 42 level	hladina A $\beta$ 42
baby boomers	generace dětí v USA, narozených v době 1946 - 64
baseline state	základní stav

benefit-risk assessment	analýza rizika přínosu
binding	vazba
biological markers	biologické markery
biomarker	biomarker
blood count	krevní obraz
brain activation	aktivace mozku
carrier protein	nosný protein
ceiling effect	stropový efekt
cerebral blood flow	průtok krve mozkiem
cerebrospinal fluid	mozkomíšní mok
cingulate	cingulární
cingulum	cingulum
cleavage	štěpení
clinical benefit	klinický přínos
clinical management	klinická léčba
clinical trial	klinická studie
cognitive	kognitivní
cognitive loss	ztráta kognitivity
cognitive performance	kognitivní výkon
consultants	(lékařský) konzultant
controlled multicenter studies	řízené multicentrické studie
core candidate markers	(hlavní) potencionální biomarkerů
corpus callosum	corpus callosum
cortical activation	kortikální aktivace
cortical metabolism	kortikální metabolismus
cortical thickness	kortikální tloušťka
data acquisition	pořizování dat
decision-making	rozhodování
deformation fields	deformační pole
deformation-based morphometry	deformační morfometrie
deleterious	škodlivý, zhoubný
detection	detekce
differential diagnosis	diferenciální diagnóza
disease modification	modifikace onemocnění/choroby

disease-modifying	modifikující onemocnění/choroby
disrupted	narušený
diurnal fluctuation	diurnální fluktuace (denní kolísání)
drug development	vývoj léčiv
drug treatments	léčiva
early detection	včasná detekce
early diagnosis	včasná diagnóza
early stage	počáteční stádium
effects	účinky
efficacy trial	zkouška účinnosti
efficiency	účinnost
end points in clinical trials	hraniční body klinické studie
enhanced uptake	zvýšený uptake
enrolee	účastník (studie)
enthorinal cortex	entorinální kortex
enzyme	enzym
epitope	epitop
extracellular	extracelulární (mimobuněčný)
extrapolate	odhadnout, přibližně určit, vyvodit
flow cytometry	průtoková cytometrie
forebrain	přední mozek
fornix	fornix (val)
free amino acid	volná aminokyselina
frontal lobes	frontální laloky
functional and cognitive decline	funkční a kognitivní pokles
functional connectivity	funkční konektivita
functional impairment (in the brain)	funkční poškození (mozku)
fusiform gyrus	gyrus fusiformis
general practitioner	všeobecný/praktický lékař
genotyping	určení genotypu
glial cell	gliové buňky
glucose	glukóza
gray matter	šedá hmota
halting	zastavení

healthy controls	kontrolní skupina zdravých kontrol
heuristic value	heuristická hodnota
high level of resolution	vysoký stupeň rozlišení
hippocampal formation	hipokampální formace
hippocampus volumetry	volumetrie hipokampu
hydrophobic	hydrofobní
hyperphosphorylated tau protein	hyperfosforylovaný tau protein (pTau)
hyperphosphorylation	hyperfosforylace
hypothesis	hypotéza
hypothesize	předpokládat
chemical compound	chemická složenina
chemical shift	chemický posuv
chemical signature	chemický podpis
chemistry	chemie
cholesterol-lowering products	produkty na snížení cholesterolu
cholinergic nuclei	cholinergická jádra
cholinesterase inhibitor	inhibitor cholinesterázy
imaging (techniques)	zobrazovací (techniky)
immune response	imunitní reakce
immunochemical assay	imunochemická analýza
in phantom	in phantom/fantom (model)
in vitro	in vitro (ve zkumavce)
in vivo	in vivo (v živém organismu)
incipient	vznikající, počáteční
inconclusive	neprůkazný
inflammation	inflamace /záněť
intraneuronal	intraneuronový (uvnitř neuronu)
invaluable	neocenitelný
isoprostane	izoprostan
kinetics	kinetika
lateral	laterální, postranní
Lewy bodies	Lewyho tělíska
lipid peroxidation	peroxidace lipidů



lipoprotein	lipoprotein
longitudinal study	longitudinální studie
macroglobulin	makroglobulin
marker regulation and expression	regulace a exprese markeru
medial	mediální (střední)
mediotemporal lobes	mediotemporální (spánkové) laloky
mechanism of action	mechanismus účinku
mechanistic	mechanický
metabolite	metabolit (produkt metabolismu)
microtubule-associated	v asociaci s mikrotubuly
mitochondrial dysfunction	mitochondriální dysfunkce
monitoring	monitorování, monitoring
monocenter study	monocentrická studie
morphometry	morfometrie
multicenter trials	multicentrické studie
multivariate principal component analysis	analýza hlavních komponent s množstvím proměnných
multivariate vector field	vektorové pole s množstvím proměnných
muscarinergic system	muskarinergní systém
myo-Inositol	myo-inositol
NAA level	hladina NAA
natural course	přirozený průběh
neural network	neuronová síť
neuroanatomy	neuroanatomie
neurobiological measures	neurobiologická měření
neurodegenerative process	neurodegenerativní proces
neuroimaging	neurozobrazování
neuronal density	hustota neuronů
neuronal integrity	neuronová integrita
neuropathology	neuropatologie
noninvasive	neinvazivní
nonresponder	non-respondent
oligomerization	oligomerizace

osmolite	osmoticky aktivní látka
oxidative stress	oxidační stres
parahippocampal gyrus	parahipokampální gyrus
parietal	parietální (temenní)
pathology	patologie
pathomechanism	patomechanismus
pathophysiology	patofyziologie
pattern	vzorec, vzor, model
peripheral blood	periferní krev
pharmacokinetic analysis	farmakokinetická analýza
pharmacological treatment	farmakologická léčba
phase relationship	fázový poměr
phosphorylation status	fosforylační status/fosforylace
physiology	fyziologie
pilot stage	zkušební stádium (fáze)
placebo	placebo
plasma	plasma / plazma
positron emitters	pozitronové emitory
posterior	zadní
potential (adj.)	potencionální, eventuální, možný
predictive value	prognostická hodnota
prespecified	prespecifikovaný
probability	pravděpodobnost
prognosis / prediction	prognóza
projected cost	plánované náklady
prospective study	prospektivní studie
proteomics	proteomika
pulse sequence	sled impulzů
pursue	sledovat
radiotracer	radioaktivní indikátor
rate of change	poměr změn
rate-independent approach	rychlostně nezávislý přístup
receptor	receptor
receptor expression	receptorová exprese

reciprocal	vzájemný
refinement	upřesnit
reliance on	důvěra v ...
responder	respondent
risk stratification	stratifikace rizika
round-robin	round-robin, kruhový test
sensitivity	citlivost, senzitivita
serine	serin
serum	sérum
specificity	přesnost
structural disease progression	strukturální progrese nemoci
study	studie
subjects	osoby
sugar alcohol (polyhydric alcohol)	alkohol vícemonný
surrogate	náhradní
synergistic	součinný
systematic review	systematický přehled
tau	tau protein
temporal	temporální (spánkový)
test tube walls	stěny zkumavky
threonine	threonin
tolerability	snášelnivost
total tau protein	celkový tau protein
transmitter	transmitter
treatment-induced	léčbou vyvolaný
trial	studie
unblinded treatment	nezaslepená léčba
upregulation	zvýšení / upregulace
uptake	uptake (vychytávání)
urinalysis	rozbor moče
validation	validace, schválení
verum (MCT)	verum (MCT - triglyceridy se středně dlouhým řetězcem)
visual cortices	vizuální kortex

vital signs	známky životních funkcí
wet weight	čistá hmotnost
white matter tracts	vlákna bílé hmoty
z-score maps	mapy z-skóre
$\beta$ -secretase	beta-sekretáza

## ***Dotazníky***

V rámci bakalářské práce jsem formou dotazníku provedla průzkum mezi lékaři.

Mezi respondenty byli muži i ženy různého věku a s různou lékařskou specializací. Zajímal mne především jejich názor a zkušenosti s překlady lékařských textů.

Údaje o jednotlivých respondentech jsou řazeny: pohlaví, věk, specializace, počet let v praxi. Jejich odpovědi jsou přepsány a následně celkově shrnuty.

Dotazník:

1. Jaké máte zkušenosti s úrovní/kvalitou překladů lékařských textů z angličtiny (popřípadě jiných cizích jazyků) do češtiny?
2. V případě, že byste ovládal/-a cizí jazyk na relativně pokročilé úrovni, zvolil/-a byste publikaci v cizím jazyce, nebo zvolíte kvalitní český překlad? Proč ano / Proč ne?
3. Máte nějaké zkušenosti / pozorujte rozdíl mezi překlady, které vytvoří odborníci ze zdravotnictví oproti překladům, které vytvoří překladatelé s lingvistickým vzděláním a ve své profesi se specializují na překlady lékařských textů?
4. Myslíte si, že u nás vychází dostatečné množství zahraniční odborné lékařské literatury? (s ohledem na lékařské obory, aktuálnost, relevantnost, ...)
5. Jak moc je podle vás důležitá spolupráce překladatelů a odborných lékařských pracovníků, pro které je výsledný překlad určen?
6. Vlastní postřehy/komentáře?

## Odpovědi respondentů:

Respondent 1

- muž, 64 let, ARO / algeziologie / rehabilitace, 40 let praxe

Ad 1) V současné době se situace velmi zlepšila. Hodnotit dostupnost odborné literatury v dobách dřívějších by snad ani nešlo, a to ani ve favorizované ruštině.

Ad 2) viz dodatek

Ad 3) Nemám možnost významného porovnání. Osobní zkušenost nemám a při četbě vesměs neznám ani osobnost překladatele a jeho vzdělání. Přiznám se, že po tom ani nepátrám, byť je to k překladatelům asi nespravedlivé.

Ad 4) Nemyslím si, že by u nás bylo dostatek relevantní lékařské literatury. A už vůbec ne aktuální.

Ad 5) Asi neodpovím kvalifikovaně, ale spolupráce by mohla být na úrovni určité konzultace v některých specifických oblastech. V běžné literatuře drobná nepřesnost až tak nevadí.

Ad 6) Pokud bych (opravdu jen imaginární představa) uměl jazyk dobře, stejně bych zvolil překlad, a to hned z několika důvodů:

- I kdybych cizí jazyk znal výtečně, nebudu v něm umět číst tak rychle, jako v jazyce českém – tedy čas
- I kdybych uměl tak rychle číst, nebudu tak rychle rozumět, neboť množství idiomů v angličtině je poměrně vysoké – srozumitelnost textu a dobrá interpretace
- Pokud opravdu čtete větší množství odborné literatury, pak se domnívám, že rozhodně ušetřený čas, což si v dnešní době můžeme čas od času ověřit při překladech některých učebnic a atlasů či manuálů

pohybové terapie. Zatímco na originál knihy Simons, Travel jsem se odhodlával skoro dva roky, její překlad jsem měl přečtený za 14 dní.

V souhrnu bych chtěl dodat, že odborné literatury je pořád ještě málo, tedy přeložené. Je pravda, že většina mladých dnes s jazykem problémy nemá, ale pořád ještě je tady značná část, která je odkojena ruštinou a druhým jazykem nepovinným, bez možnosti konverzace. A tato část, pokud čte větší množství literatury, zcela jistě přivítá kvalitní překlady odborné literatury.

Respondent 2

- žena, 58 let, vnitřní lékařství, 32 let praxe

Ad 1) Jen pozitivní. Před rokem 1989 kolovalo několik odborných zahraničních časopisů, které se k nám dostávaly se zpožděním 2 – 3 let od data vydání a překlad byl jen na nás a naší jazykové vybavenosti. Proto vítám vydání již přeložených odborných článků a statí, šetří mi to čas a nervy.

Ad 2) Volím raději český překlad – viz výše.

Ad 3) Neměla jsem možnost provést taková srovnání, proto se k této otázce nemohu vyjádřit. Ale u některých přeložených časopisů jsou součástí testy znalostí a čas od času zjišťujeme, že na danou otázku není v článku odpověď nebo že udávaná data, zvláště statické údaje, nejsou relevantní a na danou otázku není v článku odpověď nebo znění otázky umožňuje hned několiký výklad, apod. Máme možnost v tomto případě vést e-mailovou diskuzi s vydavatelem a většinou se dovídáme, že došlo k chybě při překladu (rozsáhlost oboru, specificita toho kterého oboru...)

Ad 4) Ano, myslím, že je nyní trh dobře saturován.

Ad 5) Aniž bych se chtěla dotknout překladatelů, myslím, že úzá spolupráce překladatele a lékařského týmu je nezbytná a vzhledem k objemnosti znalostí, kterými současná medicína disponuje, měla by být i specializovaná (podobně, jako se specializují i lékaři) pro možnost minimalizace překladatelských lapsů.

Ad 6) Až na drobná překladatelská pochybení (často i proti českému jazyku) nemám vůči přeložené literatuře námitek (navíc jsou lidé na rozdíl od zvířat vybaveni II. signální soustavou a většinu drobných překladatelských omylů si dokážeme opravit sami i při ne zcela dobré znalosti cizího jazyka). Současné množství nových poznatků v medicíně je tak rozsáhlé, že ztrácet



čas ještě překladem by znamenalo ubrat další hodiny ze svého už tak malého osobního volna. Proto práci překladatelů vítám.

Respondent 3

- muž, 49 let, FBLR, 25 let praxe

Ad 1) Nejsem schopen posoudit, žádný jazyk natolik neovládám.

Ad 2) Jistě český překlad, nejsem překladatel, ale lékař.

Ad 3) Ne

Ad 4) Spíše ne

Ad 5) Nezastupitelná

Ad 6) -

#### Respondent 4

- žena, 59 let, vnitřní lékařství / praktické lékařství / hematologie a transfúzní služba, 34 let praxe

Ad 1) Před revolucí jsem si občas půjčoval zahraniční odborné časopisy, jenže tenkrát moje odborná angličtina byla mizerná, a tak jsem se věnovala víceméně jen sumářům. Po revoluci se moje pasivní jazykové znalosti sice nepatrně zlepšily, ale začaly se objevovat již překládané zahraniční odborné časopisy (což jsem samozřejmě uvítala), a tak jsem přestala navštěvovat nemocniční knihovnu a s cizojazyčnými časopisy byl konec. V mém nejoblíbenějším lékařském časopise Medicína po promoci jsou sumáře uváděny jak v češtině, tak v angličtině, takže některá neznámá slovní spojení si mohu konfrontovat a tak se i nějaké slovíčko naučit. Nejsem filolog či lingvista a zdaleka si netroufám hodnotit kvalitu překladů. Ale intuitivně bych řekla, že úroveň špatná není.

Ad 2) Zásadně bych volila český překlad – a to z důvodu mé stále podprůměrné jazykové pokročilosti a s tím související časové ztráty při pročítání anglického textu. A abych se přiznala – nejsem natolik „capable“, abych rozlišila překlad kvalitní od méně kvalitního. A ani jsem nikdy nepřemýšlela o tom, že by překlad mohl být více či méně kvalitní. Má snaha byla vždy mířena na pochopení textu, eventuálně přiučení se novému slovíčku. Nějaká dalekosáhlá komparace českého sumáře s anglickým – tak „na to nemám“.

Ad 3) Nemám ani zkušenosti ani pozorovací talent – viz výše.

Ad 4) Domnívám se, že ano. Za posledních dvacet let došlo v této oblasti k zásadnímu posunu.

Ad 5) Každá spolupráce je důležitá a spolupráce překladatelů a lékařů zajisté taktéž. Nedokáži říct, jak moc, domnívám se, že spolupráce je buď dobrá nebo špatná. Ale nechť je dobrá a tedy smysluplná.

Ad 6) Nejsem humanitně vzdělaný lékař a z němčiny na gymnáziu jsem měla vždy jen dvojku, ale po nástupu do zaměstnání jsem začal se studiem angličtiny a ta se dokonce na přechodnou dobu (bohužel) stala mým koníčkem. A jedním z motivů byly právě zahraniční odborné časopisy, z nichž převážná většina byla anglické či americké provenience.

Respondent 5

- muž, 61, interna / FBLR, 35 let praxe

Ad 1) Velmi rozkolísaná úroveň

Ad 2) Raději kvalitní český překlad. V originále unikají jemné nuance, ironie, apod.

Ad 3) Nemám

Ad 4) Ano

Ad 5) Velmi důležitá

Ad 6) -

Respondent 6

- muž, 65, chirurgie / traumatologie / cévní a válečná chirurgie / RHB, 41 let praxe

Ad 1) V celku dobré.

Ad 2) Zvolím publikaci v cizím – původním – jazyce. Pro možnou citaci literatury pro vlastní publikační činnost.

Ad 3) U některých překladů je rozdíl, pokud jsem měl možnost nahlédnout do originálního textu v cizím jazyce.

Ad 4) Množství literatury je dostatečné. Horší je to s dostupností a finanční zátěží.

Ad 5) Alespoň v začátku překladatelské činnosti je nezbytná spolupráce s lékařským pracovníkem.

Ad 6) -

Respondent 7

- žena, 63, klinická biochemie, 39 let praxe

Ad 1) Dobré

Ad 2) V původním jazyce

Ad 3) Je nutná korektura odborníkem a spolupráce s překladatelem.

Ad 4) Ano

Ad 5) Velmi

Ad 6) -

Respondent 8

- žena, 60, chemik, 40 let praxe

Ad 1) Docela dobré

Ad 2) Zvolím kvalitní překlad. Je to pohodlnější – rychlejší myšlení.

Ad 3) Mám zkušenosti s překlady od různých firem, kde se určitá činnost či předmět popisuje jiným výrazem, ale odlišnosti jsou větší v originále než v překladu.

Ad 4) Ano

Ad 5) Hodně důležitá



Respondent 9

- muž, 49, praktický lékař, 24 let praxe

Ad 1) Dobré

Ad 2) V cizím jazyce – odpadá problém s nepřesnou interpretací

Ad 3) Nepřesnosti, neobvyklé výrazy.

Ad 4) Ano

Ad 5) Velmi. Důležitá je korekce přeloženého textu odborníkem v oboru.

Ad 6) -

Respondent 10

- žena, 55, farmacie, 31 let praxe

Ad 1) Myslím, že jsou dobré.

Ad 2) V původním jazyce.

Ad 3) Připadají mi na stejné úrovni.

Ad 4) Ano, nestíhám všechno sledovat.

Ad 5) Důležité – ne všemu lingvista porozumí.

Ad 6) Já myslím, že ve zdravotnictví jsou překlady dobré, bez problémů.

Ale vím, že třeba v klinických oborech je to horší,

Respondent 11

- muž, 59, biochemik, 39 let praxe

Ad 1) Špatné

Ad 2) Vždy v angličtině

Ad 3) Překlad musí dělat odborník

Ad 4) Ano

Ad 5) Hodně

Respondent 12

- žena, 55, lékárnice, 30 let praxe

Ad 1) Nemám

Ad 2) Určitě v českém jazyce z důvodu jazykové bariéry.

Ad 3) Odborní pracovníci texty většinou konzultují s odborníky jazykovědnými (překladaři)

Ad 4) Nemám přehled v tomto směru.

Ad 5) Je důležitá z hlediska pochopitelnosti metod v praxi, apod.

Ad 6) -

Respondent 13

- žena, 27, molekulární biologie a genetika, 2 roky praxe

Ad 1) Zkušenosti mám minimální, české překlady nevyužívám, čtu texty v anglickém jazyce (v mém oboru překlady téměř neexistují).

Ad 2) Preferuji publikace v původním jazyce, překlad může obsahovat nepřesnosti.

Ad 3) Nemohu posoudit. U zdravotníků bude patrně kvalitnější obsah textu, u překladatele forma a styl.

Ad 4) Myslím, že ano. Některé (zvláště neklinické) obory jsou však opomíjeny.

Ad 5) Zásadní – odborný lékařský pracovník lépe porozumí obsahu textu, překladatel nedopustí prznění češtiny.

Respondent 14

- žena, 36, ve specializační přípravě v oboru klinické biochemie, 4 roky praxe

Ad 1) V odborných časopisech dobrá.

Ad 2) Raději kvalitní překlad. Odborník, který zná poměry českého zdravotnictví, případně přidává komentář.

Ad 3) Rozdíly jsou. Lingvisté používají někdy neobvyklé výrazy a vyjádření, která se obvykle v českých odborných textech nevyskytují.

Ad 4) Ano

Ad 5) Velmi

Ad 6) -

Respondent 15

- žena, 42, gynekologie – porodnictví, 19 let praxe

Ad 1) Mám dobré i špatné zkušenosti.

Ad 2) Volila bych spíše originál.

Ad 3) Lékaři nám zpravidla nepřekládají.

Ad 4) To si nemyslím.

Ad 5) Velmi důležitá!

Ad 6) -

Respondent 16

- žena, 58, interna, 32 let praxe

Ad 1) Kvalitu překladu nemohu posoudit. Originály nečtu.

Ad 2) Co je to relativně pokročilá úroveň? Volím publikaci v českém jazyce pro vyloučení případné špatné interpretace.

Ad 3) Nemohu posoudit.

Ad 4) Ano

Ad 5) Velmi důležitá, nezpochybnitelná.

Ad 6) -



Respondent 17

- žena, 36, gynekologie, 11 let praxe

Ad 1) Většinou jsem spokojená.

Ad 2) Určitě původní text – lépe text vnímám a rychleji „vstřebám“, odborné texty nejsou „těžké“

Ad 3) Nemohu posoudit.

Ad 4) Určitě ano

Ad 5) Určitě důležitá je.

Ad 6) -

Respondent 18

- muž, 41, klinická biochemie, 18 let praxe

Ad 1) Jak kdy

Ad 2) Vždy čtu práce raději v angličtině.

Ad 3) Většinou netuším, zda překladatel má pouze lingvistické vzdělání.  
Raději čtu originály.

Ad 4) Ano

Ad 5) Nevím

Ad 6) -

## Shrnutí dotazníků

Lékaři věkové kategorie nad 50 let se shodli na tom, že i v případě dobré znalosti cizího jazyka by raději zvolili kvalitní překlad z důvodu časové úspory a také menší náročnosti na myšlení při čtení v mateřském jazyce. V kategorii pod 50 let se názory lišily.

Někteří lékaři jsou odkázáni pouze na cizojazyčné texty, protože dané publikace v českém jazyce nevycházejí. To je dáno hlavně podle specializace / oboru. V některých případech jsou publikace v češtině vydávány s velkým (někdy i víceletým) zpožděním, což je v oboru, kdy dochází k novým objevům a změnám téměř denně, problém.

Zkušenosti s kvalitou překladu lze také shrnout podle oboru. Respondenti z oboru interního lékařství mají s překlady relativně dobré zkušenosti oproti respondentům z oboru biochemie. To mimo jiné může souviset také s nedostatkem přeložené zahraniční literatury z oblasti biochemie u nás. Překvapivý byl názor jednoho respondenta, který nikdy nepřemýšlel nad tím, že překlad může být dobrý nebo špatný.

Všichni lékaři se jednoznačně shodli na nutnosti spolupráce odborníků s překladateli. Nejen, že je vítána, ale je dokonce nezbytná. Navrhují spolupráci formou konzultací. Lékař kontroluje věcnou rovinu textu, překladatel dbá na jazykovou rovinu a celkovou koherenci textu. Stejně, jako se lékaři specializují v rámci medicíny, měli by se i překladatelé lékařských textů specializovat na určitý lékařský obor.

Věk / Pohlaví	Speci- lizace	Pra- xe	Zkuše- nosti	Překlad	Litera- tura	Spolupráce
M / 64	ARO, Algeziologie, Reha-bilitace	40	spíše dobré	ANO	spíše ne	ANO
M / 49	FBLR	25	nevím	ANO	spíše ne	ANO
F / 58	vnitřní lékařství	32	dobré	ANO	ano	ANO
F / 59	vnitřní a praktické lékařství, hematolo- gie a trans- fúzní služba	34	spíše dobré	ANO	spíše ano	ANO
M / 61	Interna, FBLR	35	dobré / špatné	ANO	ano	ANO
M / 65	chirurgie, traumato- logie, cévní a válečná chir., RHB	41	spíše dobré	NE	ano	ANO
F / 63	klinická bio-chemie	39	dobré	NE	ano	ANO
F / 60	chemik	40	spíše dobré	ANO	ano	ANO
M / 49	praktický lékař	24	dobré	NE	ano	ANO
F / 55	farmaceut	31	dobré	NE	ano	ANO
M / 59	biochemik	35	špatné	NE	ano	ANO
F / 27	Moleulární biologie a genetika	02	nevím	NE	spíše ano	ANO
F / 55	lékárnice	30	nevím	ANO	-	ANO
F / 36	Klinická biochemie (příprava)	4	dobrá	ANO	ano	ANO
F / 42	Gynekologi- e – porod- nictví	19	Dobré i špatné	(spíše) NE	spíše ne	ANO
F / 58	interna	32	nevím	ANO	ano	ANO
F / 36	gynekologie	11	spíše dobré	NE	ano	ANO
M / 41	klinická biochemie	18	dobré i špatné	(spíše) NE	ano	nevím

## Summary

Translation and commentary: Medical text about Alzheimer's disease

The main objective of this BA thesis is to demonstrate problems and challenges that can occur when translating a medical text.

The prevailing method in the commentary is description and comparison of the source text / language and target text / language, their lexical, syntactic and systemic differences as well as common characteristics.

The main issue in terms of terminology is the Latin and Greek origin of terms in both English and Czech. This is one of the facts which lead to the public opinion about translating medical (or any scientific) text as not being very difficult. The most important thing is ambiguity and unambiguity of terms in a given field. There are many terms that do not have equivalents in the target language and hence arises the topic for a controversial public discussion: Is it essential for a translator to understand what a particular term actually represents or is the knowledge of a lexical equivalent sufficient? The second main part of the commentary deals with the nominalization of the English language and its solutions in the Czech language (changes in word order, nominal groups, different parts of speech,...). The final part of the commentary deals with the frequently occurring discussion about the translators' education (i.e.: the linguistic education versus the qualification in the field) and the public opinion that medical (scientific) texts are not in very difficult.

As a part of this BA thesis, a survey among medical professionals was conducted. The aim of the survey was to learn their opinions on translating medical texts and cooperation with translators and to give them space to share their experience and thoughts. One thing they all agreed on is the importance of a close cooperation of translators and medical professionals.

Key words:

translation, medical texts, terminology, functional equivalence, word order

## Bibliografie

### Použité texty:

HAMPEL, MD, MA, MSC, Harald, Karl BROICH, MD, Yvonne HOESSLER, MA a Johannes PANTEL, MD, PHD. *Dialogues in clinical neuroscience: Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*. France, 2009, Vol. 11, No. 2. ISSN 1294-8322. Dostupné z URL: <http://www.dialogues-cns.com/publication/dialoguesclinneurosci-11-141-xml/>

### Literatura

ČECHOVÁ, Marie et al. *Současná česká stylistika*. vydání první. Praha: ISV, 2003. ISBN 80-86642-00-3.

ČERNÝ, Jiří. *Úvod do studia jazyka*. 2. vydání. Olomouc: Rubico, 2008, 248 s. ISBN 987-80-7346-093-8.

DUŠKOVÁ, Libuše et al. *Mluvnice současné angličtiny na pozadí češtiny*. 3. vydání, dotisk. Praha: Academia, 2006, 673 s. ISBN 80-200-1413-6.

GROMOVÁ, Edita, Milan HRDLIČKA a Vítězslav VILÍMEK. *Antologie teorie odborného překladu: Výběr z prací českých a slovenských autorů*. 3. aktual. a dopl. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010, 318 s. ISBN 978-80-7368-801-1.

HAUSER, Přemysl. *Nauka o slovní zásobě*. 1. vydání. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, n. p., 1980, 192 s.

KNITTLOVÁ, Dagmar et al. *Překlad a překládání*. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010, 291 s. ISBN 987-80-244-2428-6.

### Slovníky

Kolektive autorů. *Velký slovník cizích slov*. Český těšín: Pali, 2008, 807 s. ISBN 978-80-903875-3-9.

VOKURKA Martin, HUGO Jan et al. *Velký lékařský slovník*. 9. vydání. Praha: Maxdorf, 2009. Jessenius. 1159 s. ISBN 978-80-7345-202-5.

### Internetové zdroje

HARPER, Douglas. *Online Etymology Dictionary* [online]. 2001 - 2012, 2012 [cit. 2012-07-31]. Dostupné z: <http://www.etymonline.com/>

KOHOUTEK, Rudolf. *ABZ slovník cizích slov: ABZ.cz: slovník cizích slov - on-line hledání* [online]. R. KUČERA & daughter. © 2005-2006 [cit. 2012-08-16]. Dostupné z URL: <http://slovník-cizich-slov.abz.cz/>

### Literatura – doplňkové zdroje pro překlad lékařských textů

PŘÍVLASTKOVÁ, Jana et al. *English in the medical profession*. Praha: Karolinum, 2004, 248 s. ISBN 80-246-0151-6.

GLENDINNING, Eric H., Ron HOWARD. *Professional English in Use: Medicine*. First published 2007. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. ISBN 978-0-521-68201-5.

## Anotace

Jméno autora:	Petra Pachovská
Instituce:	Univerzita Palackého v Olomouci, Filozofická fakulta, Katedra anglistiky a amerikanistiky
Obor:	Angličtina se zaměřením na komunitní tlumočení a překlad
Název práce:	Komentovaný překlad odborného lékařského textu o Alzheimerově chorobě
Vedoucí práce:	PhDr. Bronislava Grygová, Ph.D.
Počet stran:	121
Počet příloh:	3
Rok obhajoby:	2012
Klíčová slova:	překlad, lékařský text, terminologie, funkční ekvivalence, slovosled

Hlavním obsahem této bakalářské práce je překlad anglického lékařského textu do češtiny s komentářem. Hlavní část práce je rozdělena na dvě kapitoly, kdy první kapitolou je překlad lékařského textu. Za překladem následuje komentář, který je zaměřen hlavně lexikální a syntaktickou rovinu textu a porovnává systémové rozdíly mezi angličtinou a češtinou a s tím související překladatelské problémy.

Součástí práce jsou také přílohy, které obsahují výchozí text, glosář termínů a zkratk z překládaného textu a dotazníkový průzkum mezi odborníky ze zdravotnictví.



## Annotation

Author's name:	Petra Pachovská
University:	Palacký University Olomouc, Philosophical Faculty, Department of English and American studies
Study programme:	English for translating and interpreting
BA thesis:	Translation and commentary: Medical text about Alzheimer's disease
Consultant:	PhDr. Bronislava Grygová, Ph.D.
Number of pages:	121
Attachments:	3
Year:	2012
Key words:	translation, medical text, terminology, functional equivalence, word order

This BA thesis deals with a translation of an English medical text into Czech with a commentary. The translation comprises the first chapter of the main text. Commentary is the second main part of the thesis and it focuses on the lexical and syntactical levels of the text and comparison of systemic differences between English and Czech and related translation difficulties.

Attachments are also part of this BA thesis. They contain a glossary of terms and acronyms from the translated text and a survey conducted among medical professionals.